2ª edição

Doenças que Alteram os Exames Hematológicos



Atheneu



2º EDIÇÃO

Outros Livros de Interesse

HEMATOLOGIA

Alves - Dicionário Médico Ilustrado Inglês-Português

APM-SUS – O Que Você Precisa Saber sobre o

Sistema Único de Saúde APM-SUS – Por Dentro do SUS

APM-SUS - Por Dentro do SUS

Atala - UNIFESP - Manual do Clínico para o Médico Residente

Brandão Neto - Prescrição de Medicamentos em Enfermaria Carvalho Argolo - Guia de Consultório -

Atendimento e Administração

CBC - Colégio Brasileiro de Cirurgiões -

Hemorragias Clementino Fraga – Evocações

Covas – Hemoterapia – Fundamentos e Prática Covas – Livro de Hemoterapia

Decourt - A Didática Humanista de um Professor de Medicina

Doyle Maia – Faculdade Nacional de Medicina Drummond – Dor – O Que Todo Médico Deve

Drummond – Medicina Baseada em Evidências

2a ed. Elias Knobel – Memórias em Espanhol

Gil e Rocha – Oncologia Molecular Goldenberg – Coluna: Ponto e Virgula 7a ed. Gottschall – Do Mito ao Pensamento Gientífico

2º ed. Gottschall – Pilares da Medicina

Grotto – Interpretação Clínica do Hemograma Hospital Israelita Albert Einstein – Protocolos de

Conduia do Hospital Israelita Albert Einstein Jatene – Medicina, Saúde e Sociedade Knobel – Memórias Agudas e Crônicas de uma

UTI Kutner – Manual de Orientação para o Uso de Sangue, Hemocomponentes e Aféreses

Terapéuticas Lopes – Clínica Médica – Equilíbrio Ácido-base e

Distúrbio Hidroeletrolítico 2º ed. Lottenberg – A Saúde Brasileira Pode Dar Certo Marcopito Santos – Um Guia para o Leitor de Artigos Científicos na Área da Saúde

SAL SAL SAL SAL SAL WWw.atheneu.com.br Mastroeni – Biossegurança Aplicada a Laboratório e Servicos de Saúde

Medronbo - Epidemiologia 2a ed.

Morales - Terapias Avançadas - Células Tronco Novais - Como Ter Sucesso na Profissão Médica -Manual de Sobrevivência 3a ed.

Nydia Bacal – Aplicação Prática em Citometria de Fluxo

Perrotti-Garcia – Curso de Inglès Médico Perrotti-Garcia – Dicionário Português-Inglès de

Termos Médicos Perrotti-García – Grande Dicionário Ilustrado

Inglês-Português de Termos Odontológicos e de Especialidades Médicas

Protasio da Luz - Medicina um olhar para o futuro

Protásio da Luz – Nem Só de Ciência se Faz a Cura 2a ed.

Ramires – Didática Médica – Técnicas e Estratégias Sanvito – As lembranças que não se apagam Segre – A Questão Ética e a Saúde Humana

Sylvia Vargas – 1808-2008 – Faculdade de Medicina

Soc. Bras. Clínica Médica – Série Clínica Médica Ciència e Arte

Lopes – Equilibrio Ácido-base e Hidroeletrolítico 2a ed. revista e atualizada

SPSP Braga – Hemtología para o Pediatra Tadeu Covas – Manual de Medicina Transfusional Terra – Coagulação 3a ed.

Therezinha Verrastro – Hematologia e Hemoterapia – Fundamentos de Morfologia, Fisiologia, Patologia e Clínica

Vallada – Manual de Técnicas Hematológicas Viana Leite – Fitoterapia – Bases Gientíficas e Tecnológicas

Vilanova – Anticoagulação em Cardiologia Vilela Ferraz – Dicionário de Ciências Biológicas e Biomédicas

Vincent – Internet – Guia para Profissionais da Saúde 2a ed.

Voltarelli - Imunologia Clínica

Voltarelli – Transplante de Medula Óssea

Walter Tavares – Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico (Livro Texto e Livro Tabelas) Xenon – Xenon 2008 – O Livro de Concursos Médicos (2 vols.)

Zago – Hematologia – Fundamentos e Prática Zago Covas – Células-tronco



2º EDIÇÃO

Flávio Augusto Naoum



EDITORA ATHENEU

São Paulo - Rua Jesuino Pascoal, 30

Tel.: (11) 2858-8750 Fax: (11) 2858-8766

E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74

Tel.: (21)3094-1295 Fax: (21)3094-1284

E-mail: athenes@atheneu.com.br

Belo Horizonte — Rua Domingos Vieira, 319 — coni, 1, 104

CAPA: Equipe Atheneu

PRODUÇÃO EDITORIAL: MWS Design

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS. RJ

N176d 2. ed

Naoum, Flávio Augusto

Doenças que alteram os exames hematológicos / Flávio Augusto Naoum. - 2. ed. -Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.

: il.; 24 cm.

Inclui bibliografia ISBN 978-85-388-0753-7

1. Hematologia. 2. Diagnóstico de laboratório. 3. Patologia. I. Título.

16-37173

CDD: 616.15 CDU: 616.15

19/10/2016 20/10/2016

NAOUM E.A.

Doenças que Alteram os Exames Hematológicos - 2ª Edição

ODireitos reservados à Editora Atheneu - São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, 2017.

Este livro é dedicado aos meus filhos, Benício e Elias.



Sobre o autor

Flávio Augusto Naoum graduou-se em Medicina pela Faculdade de Medicina de Marília (1998). Realizou residência médica em Hematologia e Hemoterapia pela Santa Casa de São Paulo (2001), Mestrado em Medicina (Área de Concentração: Hematologia) pela Universidade de São Paulo (2004) e Doutorado em Medicina Interna pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (2006). Em 2008, realizou seu Pós-doutorado com foco em Hemoglobinopatias na cidade de Londres, Inglaterra (North Middlesex University Hospital e Royal London Hospital). Publicou trabalhos científicos em periódicos nacionais e internacionais e é autor dos livros "Doenca das células falciformes" (2004), "Hematologia laboratorial: eritrócitos" (2005) e "Hematologia laboratorial: leucócitos" (2006), "Câncer: por que eu?" (2012), todos em colaboração com o Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum, além da primeira edição do livro "Doenças que alteram os exames hematológicos" (2010). Atualmente, é coordenador clínico da Academia de Ciência e Tecnologia e médico e diretor do Instituto Naoum de Hematologia, ambos em São José do Rio Preto, SP.



Prefácio

O profissional ligado à hematología clínica ou laboratorial moderna enfrenta cada vez mais o desafio de concial moderna enfrenta cada vez mais o desafio de conciar duas habilidades: a de filtrar e extrair as informações essenciais acerca de um determinado assunto e a de lidar com a complexidade inerente aos testes e procedimentos hematológicos. Esse desafio representou a principal motivação para a elaboração do livro "Doenças que alteram os exames hematológicos". Este livro traz consigo a proposta de oferecer, de modo sucinto, claro e atualizado, informações essenciais aos profissionais envolvidos com a prática clínica e laboratorial da hematología. Trata-se de um guia de fácil manuseio sobre os principais problemas de origem ou repercussão hematológica, focado na abordagem diagnóstica, que pode ser consultado em meio à rotina atribulada dos consultórios e laboratórios.

Para tanto, optou-se por utilizar como ponto de partida as principais condições, patológicas ou não, que causam alterações nos exames hematológicos relativos âs séries sanguíneas (vermelha, branca e plaquetária) e à coagulação do sangue. Essas condições foram agrupadas em tópicos temáticos, devidamente introduzidos, com descrições objetivas, sinopses fisiopatológicas e modelos gráficos inovadores que permitem a visualização dos principais resultados do eritrograma, leucograma ou coagulograma para cada situação descrita. Além disso, foram também incluídas fotos de esfregaços sanguíneos contendo alterações pertinentes a determinados tópicos. Vale ressaltar que as informações contidas nos textos e gráficos deste livro representam o resultado de extensa pesquisa bibliográfica e também da experiência do autor; no entanto, deve-se considerar a possibilidade de exceções e outras situações alheias ao escopo deste livro e que, portanto, não foram relatadas.

"Doenças que alteram os exames hematológicos" é directionado aos profissionais e estudantes das diversas áreas da saíde, em especial âqueles que se interessam ou vivenciam o diagnóstico e o acompanhamento de pacientes portadores de doenças hematológicas ou situações patológicas diversas que causam respectussão hematológica.

A minha maior expectativa é que sirva ao seu propósito de beneficiar os pacientes, auxiliando no seu diagnóstico ou acompanhamento dentro de hospitais, clínicas e laboratórios.

FLÁVIO AUGUSTO NAOUM

Sumário

PARTE 1

Doenças	que	alteram	0	eritrograma	
---------	-----	---------	---	-------------	--

Capítulo I	Anemias carenciais
Capítulo 2	Talassemias e hemoglobinopatias
Capítulo 3	Anemias por defeito de membrana
Capítulo 4	Anemias por deficiência de enzimas eritrocitárias
Capítulo 5	Anemias hemolíticas adquiridas não imunes
Capítulo 6	Anemias hemolíticas imunes
Capítulo 7	Anemias por falência medular
Capítulo 8	Outras categorias
	PARTE 2 Doenças que alteram o leucograma 91
Capítulo 9	Processos infecciosos e inflamatórios
Capítulo 10	Alterações fisiológicas e medicamentos
Capítulo 11	Anomalias hereditárias dos leucócitos
Capítulo 12	Leucemias
Capítulo 13	Doenças linfoproliferativas
Canítulo 14	Neoplasias mieloproliferativas 157

DOENÇAS QUE ALTERAM O ERITROGRAMA



RESUMO DA PARTE

- 1 Anemias carenciais
- 2 Tolassemias e hemoglobinopatias
- 3 Anemias por defeito de membrana
- 4 Anemias por deficiência de enzimas eritrocitárias
- 5 Anemias hemolíticas adquiridas não imunes
- 6 Anemias hemolíticas imunes
- 7 Anemias por falência medular
- 8 Outras categorias

CAPÍTULO 1

Anemias carenciais

Introdução

O ferro é um elemento importante que participa de várias reações químicas dentro e fora das células do organismo. Sua principal função é a de integrar o grupo heme juntamente com as globinas, participando assim ativamente na síntese da hemoglobina e no processo maturativo da linhagem critroide. De fato, a medula óssea é o tecido humano que mais consome ferro e os critrócitos, com 95% do seu volume ocupado pela hemoglobina, abrigam a maior parte do ferro cropral.

Outros dois elementos indispensáveis à eritropoiese so a vitamina B12 e o ácido fólico, que também participam da proliferação e maturação das linhagens granulocítica e megacariocítica.

Metabolismo normal do ferro, vitamina B12 e ácido fólico

Metabolismo normal do ferro

• Ingestão: o ferro presente nos alimentos existe sob duas formas: o ferro heme (Fe^{b*}), presente nas carnes vermelhas e de fácil absorção, e o ferro não heme (Fe^{b*}), presente em verduras, grãos e cereais, cuja absorção depende de sua conversão para Fe^{b*} pela ação do PH ácido do estómago.

- Absorção: diariamente são absorvidos cerca de 1 a 2 mg de ferro a partir
 da dieta, que é praticamente a mesma quantidade que se perde no mesmo período por descamação ou menstruação, por exemplo. A absorção
 do ferro ocorre principalmente na porção final do duodeno.
- Transporte: a disponibilização do ferro absorvido na mucosa intestinal
 para o transporte plasmático depende da ação ferroportina, uma proteina que exporta para o plasma o ferro contido no enterócito. A atividade
 da ferroportina é controlada por uma outra proteína, a hepcidina, cuja
 função é degradar a ferroportina dentro do enterócito, controlando,
 por restricão, a disponibilização plasmática do ferro (Figura I.1).

Uma vez no plasma, o transporte do ferro é realizado pela transferrina, uma proteína produzida pelo figado, cuja síntese é inversamente proporcional ao estoque de ferro.

Distribuição corporal: em condições normais, a quantidade de ferro presente no corpo humano gita em torno de 40 a 50 mg por kg de peso, sendo que a maior parte deste elemento (30 mg/kg) está incorporada à hemoglobina (Figura 1.2). O ferro que não está incorporado à hemoglobina encontra-se principalmente armazenado nas proteínas de estoque – ferritina e hemossiderina – presentes nas células do sistema mononuclear fagocitário do figado, baço e medula óssea, e no parênquima hepático.

Não há via de excreção para o ferro, de forma que o mesmo é perdido por meio de descamação celular, principalmente no trato gastrointestinal, e pela menstruação nas mulheres.

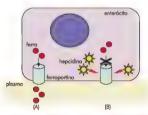


Figura 1.1 — Control e de disponibilização do ferro pelo enterácito. (A) Exportação do ferro intracelular para e plasma realizada pelo ferroportina. (B) Ação controladora da hepcidina, que degrada a ferroportina e reduz a disponibilização do ferro.

Forte: Academia de Ciéncia e Tecnolosia (ACAT).

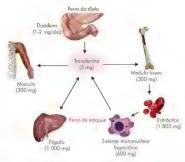


Figura 1.2 — Distribuição do ferro nos diversos tecidos e células do songue de uma pessoa adulta. Observar a função receptora e distribuidar de ferro efetuada pela transferrina. Feste kademia de Utelos in tensilagio (EKT).

- - -

Metabolismo normal da vitamina B12 e do ácido fólico

A Tabela 1.1 relaciona as principais características biológicas e metabólicas da vitamina B12 e do ácido fólico.

Tabela 1.1

	Thomas	
Família metabólica	Cobolominos	Folatos
Compostos importantes no síntese do DNA	Metilcobalomina	Tetra-hidrofolato
Alimentos	Corne animal e derivados coma leite, queijo e ovas	Verduras (folhas), cauve-flor brócolis, frutas e figado
Local de absorção	Îleo terminal (mediada pelo fator intrínseco)	Intestino delgado
Necessidade diária	2 µg/dia	200 μg/dia
Duração do estoque após interrupção da ingesta	3 a 6 anos	3 a 6 meses

Dentre as funções mais importantes da vitamina B12 e do ácido fólico, destacam-se suas participações na síntese do DNA e, portanto, no processo de divisão celular. A Figura 1.3 ilustra este processo.

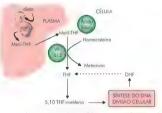


Figura 1.3 – Participaçõe da vitamina B12 e do ácido fólico no processo de divisão celular. O ácido fólico entra na camposição do mesil tetro-tidofolato (meli THF), que doa o grupo mell à vitamina B12 que por suo vez o transfére para o homocisteira, formando o aminoácido melionina. Esse processo termina com a formação do tetra-tidrofolato (THF), o qual é conventão em 5,10 tetra-hidrofolato mellena (5,10 THFmelliena), qui conversão para di-hidrofolato (DHF) caracteriza-se pela produção dos compostos necessários ao processo de sintese da DNA e divisão celular.

Avaliação laboratorial

Avaliação laboratorial do ferro

Os principais testes bioquímicos utilizados para avaliação do perfil de ferro são as determinações do ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro, saturação da transferrina e da ferritina sérica (Tabela 1.2).

Tabela 1.2

Valores da referência para a determinação laboratorial das concentrações de ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro (CTLF), saturação da transferrina e ferritina sérica

	The second secon
Ferro sérico (µg/dL)	Homem: 50-180; Mulher: 35-150
CTLF (µg/dL)	250-420
Saturação da transferrina (%)	20-50
Ferritina sérica (ng/mL)	Homem: 30-400; Mulher: 15-300

Forte: Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T)

- Ferro sérico: pouco sensível na avaliação das alterações do metabolismo do ferro, mas a sua determinação é obrigatória para o cálculo da saturação da transferrina.
- Capacidade total de ligação do ferro: é a determinação do ferro e da capacidade de fixação do ferro não saturado por método colorimétrico.
 Na prática, a determinação deste parâmetro é importante para o cálculo da saturação da transferrina.
- Saturação da transferrina: indica a quantidade de ferro ligada à proteina de transporte transferrina. É calculada a partir da divisão do valor do ferro sérico pela capacidade total de ligação do ferro. Apresenta boa correlação com situações de deficiência e sobrecarga de ferro.
- Ferritina sérica: a ferritina sérica aferida laboratorialmente corresponde à menor fração dessas moléculas que, após ser produzida pelo retículo endoplasmático liso das células, é secretada no plasma ao invés de permanecer estocada no meio intracelular. Assim, a ferritina plasmática reflete a quantidade de ferro armazenado dentro das células. Entretanto, a ferritina plasmática comporta-se também como proteína de fase aguda da inflamação, sendo secretada em grande quantidade na vigência de quadros infecciosos, processos inflamatórios, neoplasias e lesão tecidual. Nessas situações, os resultados alterados são de difícil interpretação, pois não refletem adequadamente a quantidade de ferro estocada no organismo.
- Outros parâmetros automatizados: a determinação da hemoglobina reticulocitária é um bom parâmetro para avaliar a disponibilidade de ferro e, quando diminuida, um marcador precoce da eritropoiese deficiente em ferro. As porcentagens de eritrácitos hipocrômicos e microcíticos são também parâmetros acturados da fração de eritrácitos maduros que apresentam conteúdo insuíciente de ferro.

Avaliação laboratorial da vitamina B12 e do ácido fólico

As determinações das concentrações séricas de vitamina B12 e de ácido fólico constituem a forma mais utilizada para quantificação desses elementos, conforme mostra a Tabela 1.3.

Tabela 1.3

Valores de referência para a determinação laboratorial das concentrações séricas de vitamina B12 e ácido fólico

The state of the s	
Determinação sérica de vitamina B12	200-900 ng/L
Determinação sérica de ácido fólico	> 2,5 ng/mL

Faste: Academia do Ciência e Tecnologia (AC&T)

Com base no metabolismo da vitamina B12 e do ácido fólico ilustrado pela Figura 1.3, há outros dois testes que podem avaliar de forma precoce e sensível às discretas alterações nas concentrações de vitamina B12 e ácido fólico, que são os seguintes:

- Determinação sérica do ácido metilmalônico. Valor de referência: inferior ou igual a 0,5 µmol/L.
- Homocisteína plasmática. Valor de referência: 5-14 µmol/L.

Valores de referência para a série vermelha

Os valores de referência para recém-nascidos, crianças e adultos são apresentados, respectivamente, nas Tabelas 1.4 a 1.6.

Tabela 1.4

Valores de referência para a série vermelha em recém-nascidosº				
American Maria	(Second)	2001	TITLE	9,000
Sangue do cordão	3,5-6,7	13,7-20,1	47-59	90-118
Até 96 horos	3,8-6,5	14,2-24,0	46-75	101-137
Recém-nascido	4,1-6,7	15.0-24.0	44-70	102-115

*Adaptado de Bain B, 2004.

A presença de critroblastos é comum e fisiológica nos primeiros dias de vida dos recém-nascidos, com cerca de 3 a 10 eritroblastos em 100 leucécitos contados em RN nascidos à termo e de 25 eritroblastos em 100 leucécitos contados em RN prematuros. A presença de grande quantidade de critroblastos por mais de 5 a 7 dias de vida pode ser um sinal de hemôlise, hipóxia ou infecção aguda.

Tabela 1.5

/alores de referência para a série vermelha em crianças e adolescentes*				
-	l-	Market 1	-	100
1-24 meses	3,8-5,4	10,5-14,0	32-42	72-88
1-4 anos	3,5-5,3	10,7-15,1	31-45	72-100
5-8 onos	3,45-5,49	10,3-15,1	31-44	71-99
9-12 onos	4,11-5,49	11,3-15,3	34-44	72-99
13-18				
Masc.	4,34-5,88	12,7-17,0	37-49	77-96
Fem.	3,9-5,4	11,3-15,4	35-46	75-94

^{*} Adaptado de Baix 8, 2004.

Tabela 1.6

Valores de referência para a série vermelha em adultos (>18 anos)

-	-	THE	70.00	THE REAL PROPERTY.	attend.	MANAGE
Masc.	4,5-6,1	12,8-16,8	47-59	90-118		
Fem.	4,0-5,4	11,5-16,3	36-48	77-98	27-32	30-35
Recéminoscido	41.67	15 0.24 0	44.70	102-115		

Valor de referència para RDW: 11-15% (Masc. e Fem.).

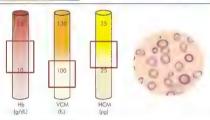
Fonte: Academia de Ciència si Secnologéa (AC&T).

Anemia ferropriva

A deficiência de ferro é a causa de metade dos casos de anemia e é um dos problemas nutricionais mais frequentes no mundo, atingindo cerca de dois bilhões de pessoas. Essa doença é particularmente comum em crianças e gestantes. Nas mulheres, o aumento do volume menstrual é a principal causa de anemia ferropriva, enquanto as doenças do trato gastrointestinal (úlceras, gastrites, doença diverticular, etc.) respondem pela majoria dos episódios tanto em homens quanto em mulheres que já atingiram a menopausa. Além do cansaço e fraqueza característicos de qualquer anemia, a deficiência acentuada de ferro pode ocasionar estomatite angular (inflamação da mucosa da boca) e apetite por substâncias não nutritivas como terra, gelo e alimentos crus. A deficiência de ferro prejudica a eritropojese, resultando na produção de eritrócitos com menor quantidade de hemoglobina no seu interior e, portanto, de menor volume e mais "pálidos". A contagem de reticulócitos encontra-se geralmente diminuída. No hemograma, as alterações típicas são anemia microcítica e hipocrômica, RDW elevado e, por vezes, plaquetose de discreta a moderada intensidade. A morfologia eritrocitária revela anisocitose significativa, com presença de leptócitos (eritrócitos alongados e hipocrômicos); a poiquilocitose não é tão acentuada como nas talassemias. Nas fases iniciais da doença ou se houver deficiência simultânea de vitamina B12 e ácido fólico, o VCM e o HCM podem estar normais. Quando há ferropenia, o organismo consegue inicialmente manter o aporte aos tecidos a partir da mobilização do ferro depositado na forma de estoque. Assim, a ferritina é geralmente o primeiro parâmetro a se alterar. Uma vez esgotado o estoque, começa a mobilização do ferro ligado às proteínas de transporte, em especial a transferrina, diminuindo a saturação da mesma pelo ferro. Por fim, quando não há mais ferro no estoque, nem ligado a proteínas, o ferro sérico passa a ser utilizado. O diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente com talassemias e anemia de doença crônica.



Sumário das alterações hematológicas



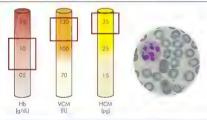
RDW	Aumentado
Contagem de reticulócitos	Diminulda
Plaquetometria	Normal ou aumentada
Ferro sérico	Diminuído
CTLF	Aumentada
Saturação da transferrina	Diminuída
Ferritina	Diminuída
Citologia	Anisocitose com frequentes micrócitos hipocrâmicos e presença de leptácitos

Anemia megaloblástica

A anemia megaloblástica é causada pela deficiência de vitamina B12 e/ou ácido fólico, geralmente resultante do déficit nutricional de alimentos ricos nessas substâncias (ex.: vegetarianos, idosos institucionalizados, internação prolongada em UTIs, etc.) e má absorção decorrente de gastrectomias, ressecções intestinais e doenças inflamatórias do intestino. A anemia perniciosa é outra causa de anemia megaloblástica em que autoanticorpos são produzidos contra as células parietais do estômago, causando gastrite atrófica e reduzindo a produção do fator intrínseco, que é necessário para a absorção de vitamina B12. Além do quadro clínico pertinente à anemia, é importante destacar a possibilidade de manifestações neurológicas na deficiência de vitamina B12 (devido à degeneração da bainha de mielina dos neurônios) como parestesias, fraqueza muscular e dificuldade de deambulação. O principal mecanismo fisiopatológico nessa doença é a hemólise intramedular. que configura o quadro de eritropoiese ineficaz, caracterizado pela presenca de medula óssea hipercelular associada à anemia no sangue periférico. Assim, o mielograma revela medula óssea hipercelular, com hiperplasia da série vermelha e presenca de frequentes megaloblastos (eritroblastos com volume muito aumentado), além de metamielócitos e bastonetes gigantes. No hemograma, a principal apresentação é a pancitopenia, uma vez que a restrição no processo de divisão celular causado pela doença não se restringe apenas à série vermelha. A anemia é acompanhada de macrocitose de moderada a acentuada intensidade (VCM 110-130 fL), com frequentes macro-ovalócitos, além de anisocitose e poiquilocitose evidentes. Frequentemente, a macrocitose precede a anemia por meses ou anos, embora 30% a 50% dos pacientes não apresentem macrocitose significativa. Outra alteração citológica precoce e relevante nessa doença é a presença de neutrófilos hipersegmentados (com mais de 5 lóbulos nucleares) em número elevado (≥ 5% dos leucócitos totais). A fisiopatologia deste fenômeno, antigamente descrito como desvio à direita, ainda não está esclarecida. A investigação adicional revela reticulocitopenia e elevação acentuada da DHL (devido à hemólise dos precursores hematopoiéticos), e a confirmação diagnóstica se dá pelos valores reduzidos de vitamina B12 (< 100 ng/L) e de ácido fólico (< 5 ng/mL). Alternativamente, a deficiência de vitamina B12 também pode ser detectada por concentrações aumentadas de ácido metilmalônico, enquanto a elevação da concentração sérica da homocisteína reflete a deficiência de um ou ambos os elementos. O diagnóstico diferencial de macrocitose com ou sem anemia inclui alcoolismo, hepatopatia, anemia hemolítica, síndrome mielodisplásica, hipotireoidismo, entre outros.



Sumário das alterações hematológicas



ROW Normal ou aumentado Diminuida Leucometria Diminuida Diminuida Muito aumentado Diminuição isolada ou conjunto

Anisocitose com frequentes macrócitos e macrovalócitos: presença de neutráfilos hipersegmentados

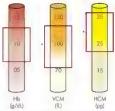
Anemia por má-absorção

A anemia é um sinal comum de doenças e situações que cursam com má-absorção. Anemia pôs-cirurgia bariátrica, gastrectomia, resseção intestinal, hérnia de hiato e doenças inflamatórias intestinais. Quanto às doenças inflamatórias intestinais. Quanto às doenças inflamatórias intestinais. Quanto às doenças inflamatórias intestinais, cerca de metade dos pacientes com doença celíaca apresenta anemia ferropriva, muitas vezes sem sintomas intestinais associados; por outro lado, o acometimento ou resseçção de parte ileo na doença de Crônh, geralmente resulta em anemia megaloblástica. Com relação aos procedimentos cirúrgicos, gastrectomias e cirurgias bariátricas reduzem consideravelmente a secreção do suco gástrico e a produção do fator intrinseco, prejudicando, respectivamente, a absorção do ferro e da vitamina B12 dos alimentos. Se a cirurgia for feita com bypass gástrico, a absorção de ferro fica ainda mais prejudicada pela exclusão do duodeno do transito intestinal.



Fonte: Academia da Cióncia e Tecnologia (AC&T).

Sumário das alterações hematológicas



"A presença de micro du mocrocitose, bem como hipo ou normocronire depanderá da déficit predominante. Nas assenicas mistras (p.m.; deficiência colipitata de fismo e vitamina 1910, é possivel sociamorando e assencitose.

Fortes Academia de Cidenda - Secologia (p.CAS).

RDW	Normal ou aumentado
Contagem de reticulócitos	Diminuída
Leucometria	Normal ou diminuída (se anemia megaloblástico)
Plaquetometria	Normal ou diminuída (se anemio megaloblástica)
DHL	Normal ou aumentado (se anemia megaloblástica)
Citologio	Variável, dependendo do quadro predominante (deficiência de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico)

CAPÍTULO 2

Talassemias e hemoglobinopatias

Introdução

As hemoglobinas são proteínas que compõem mais de 95% do volume do glóbulo vermelho e têm como função primordial, o transporte do oxigênio proveniente dos pulmões para as células e tecidos do organismo. Cada molécula de hemoglobina consiste em um tetrámero, composto por duas cadeias de globinas alfa (a) e duas de globinas não alfa, em que cada uma delas encontra-se associada a um grupo heme, formado por um anel de porfirina com átomos de ferro em seu interior (Figura 2.1).

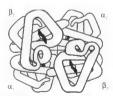


Figura 2.1 – Representação esquemática da estrutura da hemoglobina composta por duas cadeias alfa $\{\alpha\}$ e duas cadeias beta $\{\beta\}$, com um grupo heme no interior de cada uma delas.

Fonte: Nooum PC, Hamoglobiacopatios e talassemies. São Paulo: Servine: 1997, p. 171.

Em condições normais, as hemoglobinas são sintetizadas principalmente pela ação dos genes das globinas α (no cromossomo 16) e das globinas β , δ e γ (no cromossomo 11). Assim, a combinação entre as globinas α com as globinas β , δ e δ formam, respectivamente, as hemoglobinas A, A_2 e Fetal. A Figura 2.2 ilustra esse processo.

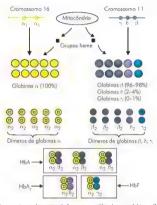


Figura 2.2 – Esquematização hipotética da formação equilibrada entre globinas alfa $\{\alpha\}$ u não alfa $\{\beta, \delta \in \gamma\}$ após o sexto mês de vida.

Forte: Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T).

Metabolismo normal das hemoglobinas

Quase todo o oxigênio transportado pelo sangue está ligado à hemoglobina. Ao passarem pelos pulmões, os eritrócitos têm suas moléculas de hemoglobina sa saturadas em 96% de oxigênio (oxiemoglobina do sangue arterial) que será gradualmente liberado para os tecidos. No sangue venoso, que retorna ao coração, a hemoglobina está apenas 64% saturada de oxigênio. Assim, o sangue que passa arravés dos tecidos libera perto de um terço do oxigênio que transporta. A HbA é a molécula mais representativa e mais capacitada para as funções de troca gasosa e manutenção do equilibrio acidobásico. A HbA, é considerada a mais estável, sob o ponto de vista de estrutura molecular e a Hb Fetal é fisicamente menos estável, porém apresenta maior afinidade pelo oxigênio.

Fisiopatologia das talassemias e hemoglobinopatias

As talassemias são um grupo heterogêneo de doenças genéticas causadas pela redução da sintese de globinas alfa (α) π não alfa (β , δ ou γ). Assim, as formas mais comuns de talassemias se devem à redução de globina alfa ou de globina beta, situações que originam as talassemias alfa ou beta, respectivamente. A redução da sintese de um tipo de globina impede o pareamento adequado com sa demais globinas que estão sendo sinteizadas normalmente. O excesso de globinas não pareadas tende a formar precipitados dentro das hemácias (corpos de Heinz, hemoglobina H, etc.) que acabam lesando a membrana celular, favorecendo a ocorrência de hemólise (Figura 2.3).

É importante ressaltar que a fisiopatologia das formas leves, intermediárias e graves das talassemias, notadamente as do tipo beta, está pautada no fenómeno da eritropoises íneficas, em que o principal componente responsável pela anemia dos pacientes é a hemólise intramedular, ou seja, destruição dos precursores eritroides mal formados dentro da medula óssea. De menor importância fisiopatológica em relação à intensidade da anemia, encontra-se a parcela de hemólise que ocorre na periferia, principalmente no baco.

Outro aspecto interessante na fisiopatologia das talassemias \acute{e} a co-herança entre alfa e beta-talassemia, que reduz a intensidade do desequilibrio entre as globinas α e β , pois ambas têm sua síntese reduzida. Esse fato faz com que as repercussões clínicas e laboratoriais dessa doença sejam atenuadas.

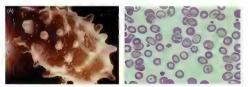


Figura 2.3 – A: deformação da membrana eritrocitária pela precipitação de hemoglobina desnaturada (corpos de Heinz) visualizada por microscopia eletrônica de varredura. B: anisopoiquilocitose no sangue periférico de acciente com talossemia.

Faste: Naoum PC. Eletraforese: tricnicas a diagnósticas, 2º ad. São Paulo: Santas Livraria Editoro; 1999, p. 154.

A doença falciforme compreende um grupo de doenças caracterizadas pela herança da hemoglobina S em homozigose, denominada de anemia falciforme (SS), ou em duplas heterozigoses compostas com outras variantes (hemoglobinopatia SC e SD) ou interativas com talassemias (Sβ-talassemia, anemia falciforme com α-talassemia), entre outras.

A HbS resulta de uma troca de bases nitrogenadas, que causa a substituição do ácido glutâmico, pela valina na posição 6, do agrupamento gênico da globina beta, localizado no cromossomo 11. Em situações de hipóxia, os componentes da valina mutante são expostos e interagem com aminoácidos de outras globinas beta, dando início ao fenômeno da polimerização, que altera a morfologia do eritríctito, tornando-o alongado e, por vezes, curvo, com formato de foice (síchle em inglês, de cuja primeira letra foi extraído o termo Hb "S") (Figura 2.4).

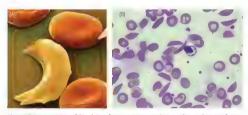


Figura 2.4 - A: eritrácito "falcizado" em foto por microscopia eletrônica de varredura. 8: esfregaço de sangue periférico de paciente com anemia falciforme, evidenciando eritrácito "falcizado" (ao centro). Fonte: Fonte: Nova PC. Novagilableogratua e tolamenta. São Ponta Sarvier; 1997, p. 171.

Avaliação laboratorial

Os métodos mais utilizados para avaliar os diferentes tipos de hemoglobinas são a eletroforese de hemoglobinas em pH alcalino e a cromatografia liquida de alta pressão (HPLC). Essas análises permitem o fracionamento dos principais genótipos de hemoglobinas variantes e talassemias. As avaliações podem ser qualitativas ou quantitativas, podendo em algumas situações supor que determinada fração de hemoglobina esteja elevada. A Figura 2.5 mostra a eletroforese alcalina de hemoglobinas com nove aplicações de amostras de sangue hemolisado com saponina a 1 %.

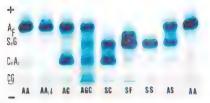


Figura 2.5 - Fracionamento de vários genólipos de hemoglobinas em eletroforese de agarose alcalina pH 9.0. Tomando-se a HbAA (casos 1 = 9) como padrão, é possível observar a HbA, diminuída em paciente com ferropanio (caso 2), a duplo heterozigose de HbACC (caso 4), a com quatro frações, e as variantes AC (caso 3), SC (caso 5), SC (caso 6), SS (caso 7) e AS (caso 8).

Foste: Academia de Ciência e Tecnologia (ACST).

A cromatografia líquida de alta performance (HPLZ) é um outro recurso bastante útil na identificação das variantes das hemoglobinas e permite a análise de um número grande de amostras em curto espaço de tempo.

A pesquisa intraeritrocitária de HbH, realizada após 30.60 minutos de incubação a 37 °C com azul de cresil brilhante, è um teste muito útil no diagnóstico da alfa-talassemia. Por meio desse exame, é possivel identificar uma célula positiva para cada 250 a 500 pesquisadas nos portadores de traço alfa-talassemice, e uma quantidade considerasvelmente maior na doença da HbH. Os eritrócitos "positivos" caracterizam-se pela presença dos precipitados de hemoglobina H no seu interior, dispostos de forma homogénea, com aspecto semelhante ao de uma bola de golfe (Figura 2.6).

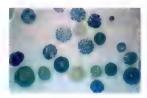


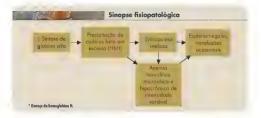
Figura 2.6 - Precipitados intraeritrocitários de HBH em sangue de portodor do traço alfa-talassêmico.
Faste: Academia do Olercia e Tocaslogia (ACCT).

A identificação das mutações e outras alterações genéticas responsáveis pelos diferentes tipos de talassemia por meio das técnicas de biologia molecular representa o método diagnóstico mais sensível para este fim. Entretanto, apesar de muito preciso, a biologia molecular ainda não é utilizada de forma rotineira devido a limitações importantes relacionadas a custo e aplicabilidade, uma vez que há mais de 120 mutações relacionadas a talassemia alfa e mais de 200 relacionadas a talassemia beta.

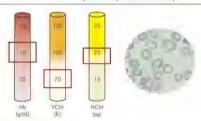
Na realidade, a confirmação diagnóstica dos diferentes tipos de talassemias e hemoglobinopatias é possível na grande maioria dos casos aliando-se técnicas como a citologia, eletroforese de hemoglobinas e HPLC. Para os raros casos em que há dificuldade diagnóstica, recomenda-se o estudo dos pais do paciente e, naqueles que persistem sem definição, aconselha-se utilizar o recurso da biologia molecular.

Talassemia alfa

A talassemia alfa é a doença monogênica mais comum no mundo, especialmente no sudeste Asiático. Oriente Médio e África subsaariana, em que a prevalência da talassemia alfa mínima é superior a 30% na população; no Brasil, a prevalência é variável e pode chegar a 20% da população. A alteração genética que origina a talassemia alfa é causada pela deleção total (α°) ou parcial (α') de um ou mais genes alfa, fato que prejudica a síntese de globinas alfa, gerando o desequilíbrio em relação às outras globinas que continuam sendo sintetizadas normalmente. No período fetal e logo após o nascimento esse desequilíbrio determina a precipitação de globinas gama em excesso, formando um tetrâmero anormal que é identificado pela hemoglobina Bart's. Após o sexto mês de vida, predomina a precipitação de globinas beta excedentes, que origina a hemoglobina H. Nessas situações, a precipitação de globinas nos eritroblastos e eritrócitos pode levar ao quadro de anemia hemolítica. A repercussão laboratorial nos índices hematimétricos geralmente não é notada até que ocorra a lesão de dois genes alfa, embora a identificação da HbH por meio da eletroforese de hemoglobinas seja possível nessa fase. A sintomatologia clínica torna-se evidente e significativa na doença da HbH, que resulta da deleção de três genes alfa. Nessa doença, em que a proporção de HbH pode atingir até 20%, o paciente usualmente apresenta anemia microcítica e hipocrômica de moderada intensidade, com acentuada anisopoiquilocitose, esplenomegalia e necessidade de transfusões ocasionais. Por fim, a deleção dos quatro genes alfa leva a um quadro extremamente grave de hidropsia fetal, que resulta inevitavelmente na morte intrauterina ou logo após o nascimento. O diagnóstico da talassemia alfa é geralmente confirmado pela identificação da Hb Bart's ou HbH na eletroforese de hemoglobinas, pesquisa intraeritrocitária de HbH após incubação com azul de cresil brilhante ou por métodos de biologia molecular.



Sumário das alterações hematológicas (exceto traco alfatalassêmico)



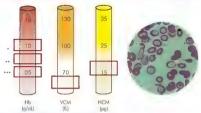
J	Confagem de reticulocitos	Normal ou aumentada
ı	DHL	Aumentado
I	Bilirrubina indireta	Aumentada
Ì	Eletroforese de hemoglobinas	HbH (~0,5 a 20%)
١	Pesquisa intraerítracitária da HbH	Positiva
	Citologia	Anisopoiquilocitose discreta nas formas leves, e de moderada a acentuada intensidade na doença da HbH, com frequentes eritroblastos circulantes

Normal ou aumentado

Talassemia beta

A talassemia beta é uma alteração genética, cuia forma heterozigota, ou talassemia beta menor, é muito prevalente nas regiões banhadas pelo Mar Mediterrâneo, acometendo cerca de 10% dessa população; no Brasil a prevalência é de 0.7%, mas pode chegar a 5% em determinadas regiões que tiveram colonização italiana. As talassemias beta são mais heterogêneas do que as do tipo alfa e resultam da redução total (β°) ou parcial (β') da síntese de globinas beta, com consequente agregação e precipitação das globinas alfa em excesso que estão sendo produzidas normalmente nos precursores eritroides. Os heterozigotos são portadores de talassemia beta menor, uma condição geralmente assintomática, em que a anemia, quando presente, é de discreta intensidade, apesar da microcitose, hipocromia e poiquilocitose significativas. A talassemia beta major é a doenca que acomete os homozigotos e caracteriza-se por anemía muito acentuada desde a infância, que provoca hiperplasia de medula óssea com deformações ósseas, déficit de crescimento, além da necessidade de transfusões regulares de concentrados de hemácias. O elevado volume transfusional recebido induz incvitavelmente à sobrecarga de ferro que, se não tratada, causa lesões cardíacas e hepáticas que podem levar ao óbito. A denominação talassemia intermédia é clínica, uma vez que pode resultar tanto da herança em hétero como em homozigose, e é composta por um espectro clínico amplo que abrange desde um quadro clínico discretamente mais intenso que o da talassemia menor, até um fenótipo grave próximo ao da talassemia maior. Na eletroforese de hemoglobinas, o leve deseguilíbrio na síntese de globinas observado na talassemia beta menor resulta na elevação da HbA., Na talassemia beta maior, a diminuição (β*) ou ausência (β0) de síntese de globinas beta se reflete também na diminuição ou na ausência de HbA e, consequentemente, a HbF se destaca e se mostra elevada nas dosagens laboratoriais. A talassemia beta intermédia caracteriza-se por elevações variáveis da HbF, uma vez que há produção de quantidades variáveis de globinas beta.





"Talgasamia beta menor: ""Talassamia heta Intermédia: """Talassamia beta maio

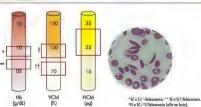
ROW	Normal ou aumentado
Contagem de reticulócitos	Aumentada
DHL	Aumentado
Bilirrubina indireta	Aumentada
Eletroforese de hemoglobinos	Elevação de HbA, (4% o 7%) na talassemia beta menor; elevação de HbF entre 10% e 40% na talassemia beta intermédia e > 40% na talassemia beta maior
Citologia	Anisopoiquilacitose evidente, pontilhado basófilo e frequentes eritroblastos circulantes nas formas intermediários e graves

Doenca falciforme

No Brasil, a HbS está presente na forma de traço (HbAS) em cerca de 4% da população geral e em até 10% dos afrodescendentes, e estimase o nascimento de 3.500 crianças com anemia falciforme a oa no no país. Esses números configuram a doença falciforme como um problema de saíde pública. O fenômeno da polimerização da HbS altera a morfologia eritrocitária e lesa a membrana, prejudicando consideravelmente a deformabilidade do eritrócito, especialmente na travessia de vasos de pequeno calibre. Essas alterações favorecem a ocorrência de episódios vaso-oclusivos que, juntamente com a anemia, representam a base das principais complicações observadas nos pacientes com doença falciforme. Entre as complicações, destacam-se crises dolorosas, acidente vascular cerebral, síndrome torácica aguda, ostonecroese, além de asplenia funcional, o que eleva o risco de infecções. As alterações laboratoriais são frequentemente variáveis na doença falciforme e, obviamente, influenciadas pelo padrão de herança. O critrograma a anemia falciforme e, obviamente, influenciadas pelo padrão de herança. O critrograma

ca de moderada a acentuada intensidade. Dependendo do número de reticulócitos na amostra, pode haver tendência a macrocitose. Na co-herança entre HbS e talassemia (alfa ou beta), esta última é responsável pela redução característica do VCM e do HCM no hemograma dos pacientes. Assim, quanto mais intenso o componente talassêmico, maior a microcitose e a hipocromia. O traco falciforme é assintomático e não cursa com alterações no hemograma. A citologia dos eritrócitos na doença falciforme revela a presença de vários eritrócitos falcizados e, na associação com talassemia, notam-se também esquizócitos, eritrócitos em alyo, equinócitos, acantócitos, entre outros. A natureza hemolítica dessa doença torna comum a observação de policromasia e eritroblastos circulantes no sangue periférico. A disfunção esplênica pode ser indiretamente atestada pela presença de corpos de Howell-Jolly (fragmentos do núcleo dos eritroblastos decorrentes da eritropoiese acelerada) em alguns eritrócitos. Mesmo em condições basais, a leucometria encontra-se geralmente elevada nos portadores de doença falciforme devido ao estado pró-inflamatório associado à doença e também pela presença de grande quantidade de eritroblastos circulantes, muitas vezes contados como linfócitos pelos contadores automatizados. A eletroforese de hemoglobinas aliada às alterações hematimétricas e citológicas são suficientes para confirmar o diagnóstico na maioria dos casos suspeitos de doenca falciforme.

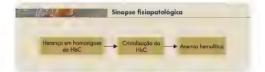




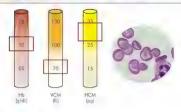
RDW	Normal ou aumentada
Contagem de reticulócitos	Aumentada
DHL	Aumentado
Bilirrubina indireta	Aumentada
Eletroforese de hemoglobinas	SS (HbS > 90%); SBTalossemia (HbA + HbS e HbF 5-10%); SB ⁻ - Talassemia (HbS + HbF 5-20%); SS com persistência hereditária de HbF (HbS + HbF 15-30%)
Citologia	Anisopoiquilocitose, hemácias falcizadas, corpos de Howell-Jolly, entroblastos circulantes

Hemoglobinopatia C

A exemplo da HbS, a HbC é também uma variante com baixa afinidade pelo oxigénio resultante de uma mutação na posição 6 do agrupamento gênico da beta-globina. Geralmente, as formas com repercussões clínicas e laboratoriais significativas decorrem da herança em homozigose (CC) ou em associação com a HbS (SC) e talassemias. Individuos portadores do traço C (HbC < 50%) são assintomáticos e não apresentam anemia ou alteração de VCM, embora seja possível a observação de hemácias em alvo no esfregaço sanguíneo. Em contrapartida, os homozigotos (CC) cursam com anemia geralmente microcítica e de discreta intensidade, esplenomegalia, reticulocitose moderada, além de frequentes hemácias em alvo e, ocasionalmente, cristais de HbC. Da mesma forma, na associação entre HbC e talassemia beta (HbCF) ocorre anemia microcítica e hipocrômica de grau discreto.



Sumário das alterações hematológicas



RDW	Normal au aumentado
Contagem de reticulócitos	Aumentada
DHL	Aumentado
Bilirrubina indireta	Aumentada
Eletroforese de hemoglobinas	CC (HbC > 90%) ou CF (HbC/talassemia beta)
Citologia	Anisopoiquilocitose variável, com frequentes hemácias em alva

Anemias por defeito de membrana

Introdução

A habilidade do eritrócito em manter seu formato discoide, elasticidade e deformabilidade na circulação, sobconstante pressão e tensão mecânica, é atribuída aos componentes da membrana celular.

Composição da membrana eritrocitária

A estrutura da membrana eritrocitária consiste numa dupla camada lipídica entremeada por um emaranhado de proteínas específicas. O componente lipídico da membrana, composto por fosfolipídeos e colesterol, é responsável pela barreira hidrofóbica que se forma para separar os meios intra e extracelulares, ao passo que as proteínas mantém o formato do eritrócito.

Assim, a rede proteica da membrana critrocitária é responsável pelas propriedades mecânicas de resistência e flexibilidade do critrócito. Essa rede, denominada de citoesqueleto, compreende as proteínas espectrina, proteína 4.1 e actina, que estão conectadas entre si. A proteína banda 3 está ligada ao citoesqueleto por meio da associação com a anquirina e é fundamental para garantir a homeostase eritrocitária, uma vez que regula as vias metabólicas, atuando como transportadora de ânions.

Algumas dessas proteínas estão embebidas no núcleo hidrofóbico da camada lipídica da membrana (proteínas integrais), enquanto outras, como a espectrina, são extrínsecas (proteínas periféricas), embora possam se associar a protusões das proteínas integrais. Além disso, algumas proteínas integrais atravessam completamente a membrana (proteínas transmembranas) e entram em contato com a espectrina na superficie interna da membrana.

As consequências fisiopatológicas e clínicas das doenças da membrana eritrodicia podem resultar de defeitos nas interações entre o esqueleto da membrana e a dupla camada lipídica (interações verticais) ou daquelas envolvendo os componentes do citoesqueleto (interações horizontais) (Figura 3.1).

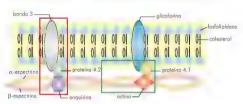


Figura 3.1 - Proteínas da membrana entrocitária e suas interações. A interaçõe vertical (quadrado vermalho) indui a espectrina, anquirina, proteína 4.2 e banda 3. A interaçõe horizontal (quadrado verde) indui a espectrina, proteína 4.1 e actina.

Forte: Academia de Ciència e Tecnologia (AC&T).

A esferocitose hereditária está associada a defeitos nas interações verticais ao passo que a eliptocitose e a piropoiquilocitose hereditárias estão associadas a defeitos na interação horizontal.

Avaliação laboratorial

Teste de fragilidade osmótica: o teste de fragilidade osmótica mede a intensidade de hemólise dos eritrócitos submetidos às soluções de NaCl em concentrações
que variam de 0,1% a 0,9%. Nesse teste, o sangue coletado preferencialmente
em heparina é colocado equitativamente em tubos com diferentes concentrações de NaCl, procedendo-se

no minutos, após o que é lido espectrofotometricamente em 540 nm. Os resultados são então expressos em porcentagens de hemólise e colocados em forma
de gráfico (curva de fragilidade osmótica) (Figura 3.2). Em condições normais,
os eritrócitos apresentam graus de hemólise que se intensificam à medida que a
concentração de NaCl diminui, conforme mostra a Tabela 3.1.

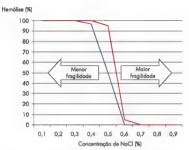


Figura 3.2 - Curvo de fragilidade osmótica com os valores mínimos (azul) e máximos (vermelho) da normalidade. As setas indicam a interpretação de resultados anormais.

Foste: Academia de Ciência a Tecnologia (AC&T).

Tabela 3.1

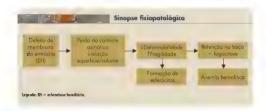
Teste de fragilidade osmótica. Intervalos normais para valores de hemólise em função da concentração de NaCl

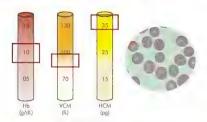
TOTAL .	in this to the reserve and
0,9	0
0,8	0
0,7	0
0,6	0
0,5	0 a 5
0,4	50 o 95
0,3	97 a 100
0,2	100
0,1	100

Faste: Academia do Cióscia e Tocnologia (AC&T)

Esferocitose hereditária

O padrão de herança da esferocitose hereditária é autossômico dominante. Nessa doença, o defeito encontra-se nas interações verticais das proteínas de membrana, envolvendo principalmente os genes que codificam a banda 3 e a espectrina, embora outras proteínas como a anquirina e a proteína 4.2 também possam ser afetadas. A deficiência ou disfunção de qualquer uma dessas proteínas resulta na perda de área de superfície, tornando o eritrócito esferocítico e osmoticamente frágil, sendo facilmente retido e destruído no baco. O quadro clínico é variável e caracteriza-se por anemia, icterícia e esplenomegalia. Na esferocitose hereditária, a anemia é geralmente normocítica e normocrômica, com valores frequentemente elevados de CHCM e RDW. Observam-se também reticulocitose e elevação da bilirrubina indireta, que repercutem o processo hemolítico: o teste de Coombs direto é negativo e auxilia no diagnóstico diferencial com anemia hemolítica autoimune. Os achados citológicos são típicos, com presenca de esferócitos (eritrócitos densos, arredondados e hipercrómicos, sem palidez central) em grande quantidade nas formas graves, e de 10% a 20% nas formas mais brandas. O teste de fragilidade osmótica é muito útil no diagnóstico dessa doenca e revela a major fragilidade dos eritrócitos, desviando a curva do gráfico de fragilidade osmótica para a direita. Cerca de 25% dos pacientes com esferocitose hereditária apresentam resultados normais no teste de fragilidade osmótica, situação em que a incubação a 37 °C por 24 h pode ser valiosa na confirmação diagnóstica. Nos casos que permanecem indefinidos outros testes podem ser utilizados, como o teste de lise em ácido glicerol, ectacitometria em gradiente osmótico, testes de ligação em eosina-5-maleimido e eletroforese em gel de poliacrilamida na presenca de sulfato de dodecil de sódio (SDS-PAGE), que é útil na identificação da proteína defeituosa. A esplenectomia corrige a anemia na maioria dos pacientes que necessitam de tratamento.





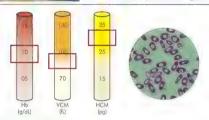
KOW	Normal ou elevado
CHCM	Elevado
Contagem de reticulócitos	Aumentada
DHL	Aumentado
Bilirrubina Indireta	Aumentado
Teste de fragilidade osmótica	Fragilidade aumentada
Sitologia	Frequentes esferócitos e microesferócitos

Eliptocitose hereditária

A eliptocitose hereditária resulta de defeitos nas proteínas espectrina e proteina 4.1, que fazem parte das interações horizontais entre os componentes do citoesqueleto eritrocitário. Nessa doença, a espectrina encontra-se normal em termos quantitativos, porém anormal em termos estruturais. Quadros hemolíticos ocorrem em cerca de 10% a 15% dos portadores de eliptocitose hereditária; nesses casos, podem ocorrer anemia, icterícia e esplenomegalia. A presença de até 15% de eliptócitos é possível em condições normais; entretanto, na eliptocitose hereditária, os eliptócitos perfazem mais de 25% do total de eritrócitos. Em geral, os eritrócitos são normocíticos e normocrômicos, e a curva de fragilidade osmótica é normal.



Sumário das alterações hematológicas



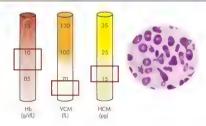
ADW.	Narmal ou aumentado
CHCM	Normal
Contagem de reticulócitos	Aumentada
DHL	Aumentado
Bilirrubina indireta	Aumentada
Teste de fragilidade asmática	Normal
Citologia	Eliptócitos frequentes (> 25% do total de eritrócitos)

Piropoiquilocitose hereditária

Assim como a eliptocitose hereditária, a piropoiquilocitose hereditária também se origina a partir de defeitos nas proteínas espectrina e proteína 4.1, que fazem parte das interações horizontais entre os componentes do citoesqueleto eritrocitário. Nessa doença, a espectrina além de ter anormalidades em sua estrutura também se encontra em quantidade diminuída, causando anisopoiquilocitose muito acentuada e instabilidade térmica. A sintomatologia clínica geralmente se manifesta ainda na infância com icterícia, esplenomegalia e anemia significativa, muitas vezes com necessidade de transfusão sanguinea. No eritrograma, o VCM geralmente encontra-se entre 25 e 55 IL e os eritrócitos assemelham-se aos das vitimas de queimaduras, com muitos microesferócitos, eliptócitos, ovalócitos e uma grande variedade de formas representando fragmentos de eritrócitos distorcidos. Os testes de sensibilidade térmica mostram fragmentação eritrocitária a 45°C, abaixo, portanto, do esperado para eritrócitos normais (acima de 49°C). Além disso, há aumento da fragilidade osmórica, especialmente após incubação, e resultados elevados no teste de autrehemólise.



Sumário das alterações hematológicas

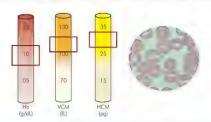


WDW	Aumentado
CHCM	Normal
Contagem de reticulócitos	Aumentada
DHL	Aumentado
Bilirrubina indireta	Aumentada
Teste de fragilidade osmálica	Fragilidade aumentada
Citologia	Anisopoiquilacitose acentuado com microesferócitos, eliptócitos, ovalócitos, esquizócitos, entre outros

Estomatocitose hereditária

Esas doença caracteriza-se pela alteração da permeabilidade da membrana a cátions e presença de anemia de discreta a moderada intensidade. Em geral, o padrão de herança é autossômico dominante. A alteração da permeabilidade da
membrana eritrocitária nessa patologia faz com que haja o aumento da concentração de sódio dentro da célula com consequente elevação da concentração de
água intracelular para manter o equilibrio osmótico. Os eritrócitos tornam-se,
portanto, inchados, e seu halo se reduz em forma de fenda, assumindo a característica morfológica de estomatócito no sangue perificiro. Os estomatócitos
são células de volume aumentado e menor relação superficie/volume, o que reduz sua deformabilidade, facilitando sua destruição pelos macróiagos no baço.
Além da anemia, o eritrograma revela macrocitose e valores geralmente reduzidos de CHCM. Há também reticulocitose e, em alguns casos, os estomatócitos
representam 10% a 50% do total de eritrócitos. A fragilidade osmótica e o teste
de auto-hemólise estão alterados na estomatocitose hereditária.





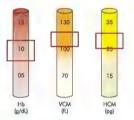
Normal ou aumentado
Diminuído
Aumentada
Aumentado
Aumentada
Fragilidade aumentada
Estamatócitos frequentes (> 10% do total de eritrócitos)

Xerocitose hereditária

Essa doença, com padrão de herança geralmente autossómico dominante, caracteriza-se pela alteração da permeabilidade da membrana a cátions e presença de anemia de discreta a moderada intensidade. O quadro clínico da xerocitose hereditária é semelhante ao das outras anemias hemolíticas crónicas e o mecanismo fisiopatológico caracteriza-se pela alteração da permeabilidade da membrana eritrocitária que promove maior efluxo de potássio para o meio extracelular e menor influxo de sódio para o meio intracelular. Consequentemente, a: célula perde água e torna-se desidrata-da. Os xerócitos são células com alta relação superficie/volume, assumindo muitas vezes o formato de células em alvo ou com concentração de hemoglobina em um dos polos da célula. Além da anemia, o critrograma revela macrocitose e CHCM geralmente aumentado. A fragilidade osmótica encontra-se diminuída.



Sumário das alterações hematológicas



ROW	Aumentado
СНСМ	Aumentodo
Contagem de reticulócitos	Aumentada
DHL	Aumentado
Bilirrubina indireta	Aumentada
Teste de fragilidade osmótico	Fragilidade diminuída
Citologia	Presença de xerócitos

CAPÍTULO 4

Anemias por deficiência de enzimas eritrocitárias

Introdução

O glóbulo vermelho necessita de energia em forma de adenosina trifosfato (ATP) para manter as suas funções vitais, tais como:

- Preservação da integridade e forma da membrana celular;
- Promoção de reações enzimáticas;
- Realização das trocas de cálcio, sódio e potássio;
- Reducão de proteínas oxidadas;
- Manutenção da hemoglobina em seu estado reduzido (para funcionar adequadamente).

Nesse contexto, há duas regiões na molécula da hemoglobina que são particularmente susceptíveis à oxidação: o átomo de ferro do grupo heme e os grupos sulfidril nas cadeias globínicas. Em relação ao ferro, a oxidação do estado ferroso normal (Fe-2) para o estado ferrico (Fe-3) resulta na formação de meta-hemoglobina, que não tem capacidade de transportar o oxigênio. Em condições nomais, 1% a 4% da hemoglobina é convertida em meta-hemoglobina diariamente, e isso ocorre pela perda de um elétron do ion ferro (Fe-3) para o oxigênio durante a desoxigenação da hemoglobina a presença de água no grupo heme. Assim, actimulos de grande quantidade de meta-hemoglobina são observados na presença de hemoglobina sistáveis herectidárias, deficiência da enzima

meta-hemoglobina redutase ou exposição a drogas oxidantes. A oxidação dos grupos sulfidril causa precipitação de hemoglobina cuja degradação química dá origem aos corpos de Heinz (Figura 4.1).

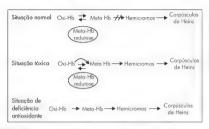


Figura 4.1 — Três situações específicas de greação de meto-hemaglobina. Na situação normal há equilibrio entre axi-frib e meto-trib, sem o desencadeamento da degradaçõe em hemicromos e corpúsculos de Hainz. Nas outras dous situações o desequilibrio entre axi-frib e meto-trib, quer seje motivado por indução táxica ou delicilarios enzimática, promove a degradação da meto-hemaglobina em hemicromos e corpúsculos de Heinz.

Fonte: Academia de Ciència e Tecnologia (AC&T).

Metabolismo energético do eritrócito

A energia necessária ao bom funcionamento do eritrócito é provida por meio de uma via metabólica denominada de Embden-Meyerhof, que consiste em uma sequência de reações bioquímicas nas quais duas moléculas de ATP são geradas a partir da conversão da glicose em lactato (glicólise anaeróbica) (Figura 4.2). A produção de ATP é indispensável para o eritrócito, pois permite o funcionamento das bombas de sódio e cálcio na membrana celular, que mantém a pressão osmótica da célula, e também possibilita o remodelamento do citoesqueleto eritrocitário, auxiliando na deformabilidade eritrocitária.

A via Emblem-Miperhof não utiliza o oxigênio como substrato. Entretanto, uma pequena parte da energia é gerada a partir da glicólise aeróbica por meio da via hexose-monofosfato, na qual a enzima glicose 6-fosfato é metabolizada para gerar NADPH (Figura 4.2). A via hexose-monofosfato é fundamental nos processos de desoxidação do oxigênio e sua atividade aumenta consideravelmente quando há acúmulo de substratos oxidados na célula.

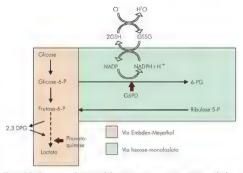


Figura 4.2 – Representação das vias metabólicas que geram energia ao eritrócito a partir da glicose (Embden-Meyerhof) e do oxigênio (hexose-monofosfato).

SM = glutetions reduzido; OSSO = glutetions acidade; MADP = nicotinemida adenina dimechantidas fasilato; GGPD = glicase 6-fasilato desidrogenose; 6-PD = 6-fasilagiuconoto; 2,3DPG = 2,3 difesiaglicanto.

Foste: Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T).

A deficiência hereditária de enzimas eritrocitárias que atuam tanto na via Embara-Meyerhof (ex.: pirtuvato quinase) quanto na hexose monofosfato (ex.: glicose 6-fosfato desidrogenase) pode reduzir a sobrevida do eritrócito e causar anemia hemolítica.

Avaliação laboratorial

Dosagem de meta-hemoglobina por absorção espectrofotométrica: A meta-hemoglobina é um subproduto resultante da transformação da oxiemoglobina. Essa transformação é decorrente da confitua oxidação da hemoglobina que em condições normais ocorre devido ao envelhecimento e apoptose do eritrócito, mas que também pode ser observada em determinadas situações como nas deficiências de enzimas eritrocitárias, utilização de compostos químicos oxidantes, entre outras. O teste baseiase na determinação quantitativa da meta-hemoglobina em relação à oxiemoglobina circulante; para tanto, procede-se à hemólise do sangue total e à estabilização desses dois produtos em tampão fosfato M/60 (ou 60 mol L-1) pH 6.8. Os valores de meta-hemoglobina e oxiemoglobina são então obdidos

respectivamente de suas absorções espectrofotométricas em 630 nm e 540 nm e são considerados elevados os valores de meta-hemoglobina acima de 4%.

Formação de corpos de Heinz Corpos de Heinz são precipitados de hemolobina desnaturada no interior do critrócito e que são observados após incubação com corantes vitais como o azul de cresil brilhante e o azul de metileno. A técnica é a mesma utilizada na pesquisa de hemoglobina H. Os corpos de Heinz ém uma taxia em direção à membrana da célula, onde provocam alterações estruturais que tornam o critocito suscetivel à fagocitose e hemólise (Figura 4.3).

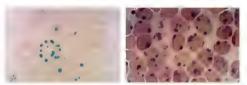


Figura 4.3 - Corpos de Heinz precipitados no interior de eritrócitos, próximos à membrana.

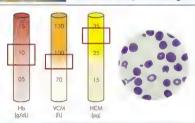
Fonte: Acodemia de Cidade e Tecucionia (ACAT).

Deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD)

A enzima G6PD é necessária para a produção de glutationa reduzida que, por sua vez, protege o eritrócito em relação ao estresse oxidativo. A deficiência hereditária dessa enzima está ligada ao cromossomo X afetando, portanto, principalmente homens. Essa alteração é frequente na África ocidental, sul da Europa, Oriente Médio e sudeste asiático. Embora a deficiência de G6PD possa se apresentar como icterícia neonatal, os indivíduos afetados são geralmente assintomáticos. No entanto, nas situações em que há aumento do estresse oxidativo, podem ocorrer episódios de anemia hemolítica de intensidade variável com hemólise intravascular. Os principais fatores desencadeantes do processo hemolítico nessa condição são as infecções e o uso de determinadas drogas, como sulfas, antimaláricos e analgésicos. Nas crises hemolíticas, a anemia é geralmente normocítica e normocrômica, com reticulocitose evidente após 4 a 5 dias do início da hemólise. As alterações morfológicas não são marcantes, embora possam ser notados eritrócitos "mordidos" ou queratócitos, que representam a ação fagocitária que ocorre notadamente no baço no sentido de remover os corpos de Heinz localizados junto à membrana eritrocitária. Os sinais de hemólise intravascular também podem ocorrer, como a presenca de hemoglobina livre no plasma, hemoglobinúria, elevação da bilirrubina indireta e do DHL, diminuição da haptoglobina sérica, entre outros. Os testes confirmatórios incluem determinação de meta-hemoglobina, demonstração da presença de corpos de Heinz e o teste de atividade enzimática da G6PD, que não deve ser feito durante o episódio hemolítico uma vez que os reticulócitos contém níveis elevados de G6PD. A principal estratégia terapéruica consiste em evitar drogas e situações que possam desencadaca o processo hemolítico.



Sumário das alterações hematológicas



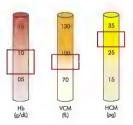
KOW "	Normal au aumentado (durante as crises de hemólise)
CHCM	Normal
Contagem de reticulócitos	Aumentada
DHL	Aumentado
Bilimubino indireta	Aumentado
Meta-hemoglobina	Aumentada
Corpos de Heinz	Aumentados
Sitologia	Queratócitos (eritrócitos "mordidos")

Deficiência de piruvato quinase

Nessa doença, cujo padrão de herança é autossômico recessivo, a deficiência enzimática prejudica o funcionamento da via Emblem-Meyentof. Como consequéncia, os ertirócitos não conseguem produzir ATP e têm dificuldade de manter a integridade da bomba sódio-potássio da membrana, perdendo água e tornando-se rigidos. O quadro clínico é relativamente brando apesar dos valores baixos de hemoglobina. Isso ocorre porque essa alteração metabólica provoca o aumento da concentração intracelular de 2,3-DPG, o que facilita a liberação do oxigênio pela hemoglobina e mantem a oferta deste elemento aos tecidos. Laboratorialmente, a anemia é normocítica e normocrômica com moderada intensidade, geralmente acompanhada dos sinais característicos de hemólise. A confirmação diagnóstica é difícil e conta com o austilo do teste de auto-hemólise anormal e não corrigido pela glicose, fragilidade osmótica normal e teste enzimático mostrando atividade ente 5% a 25% do normal.



Sumário das alterações hematológicas



RDW	Nomal
СНСМ	Nomal
Contagem de reticulócitos	Aumentada
DHL	Aumentado
Bilirrubina indireta	Aumentada
Meta-hemoglobino	Aumentada
Corpos de Heinz	Aumentadas
Eltologia	Sem alterações específicas



CAPÍTULO 5

Anemias h<mark>emo</mark>líticas adquiridas <mark>nã</mark>o imunes

Introdução

A maioria das anemias hemolíticas adquiridas tem mecanismo de hemólise extrínseco, ou seja, resultam de fatores externos que danificam os critrócitos normais. Desse modo, a anemia pode resultar da fagocitose de critrócitos devido ao aumento do baço (hiperesplenismo), presença de anticorpos ou proteínas do complemento ligados à superfície critrocitária, lesão por fatores ambientais anormais, doença hepática, renal, entre outras. Dependendo do local da hemólise, a mesma pode ser classificada em intravascular, quando ocorre dentro da circulação, ou extravascular, quando ocorre nos órgãos do sistema mononuclear fagocitário, notadamente no baço. Nas hemólises intravasculares, a liberação de hemoglobina livre no plasma causa hemoglobinemia, e a sua excreção, hemoglobinúria.

Envelhecimento normal dos eritrócitos

Após 100 dias de vida, os eritrócitos tornam-se senescentes e reduzem a quantidade de glicólise realizada, bem como a concentração de ATP e dos lipídeos de membrana, perdendo a sua deformabilidade. Isso faz com que os mesmos sejam removidos da circulação pela ação de macrófagos, principalmente no figado e no baco. O ferro resultante do catabolismo da hemoglobina é reutilizado, ao passo que o anel de porfirina do grupo heme é metabolizado para formar bilirrubina (fração indireta), que se liga à albumina do plasma. A bilirrubina, por sua vez, é conjugada no figado (fração direta) para originar o diglicuronideo que é convertido em estercobilina e estercobilinogênio, e excretado nas fezes. Parte destes dois últimos compostos formados é reabsorvida pelo intestino e excretada pela urina sob a forma de urobilina e urobilitinogênio.

Avaliação laboratorial

As alterações laboratoriais indicativas de hemólise baseiam-se na demonstração, de que, tanto a destrutição, quanto a produção de eritrócitos estão aumentadas, sem evidências de perda de sangue. A Tabela 5.1 mostra os principais testes utilizados para caracterização de hemólise.

Tabela 5.1

0,5-2,0 (%) ou 25.000-75.000 (absolute)	
0,2-0,8 mg/dL	
240-480 U/L	
30-200 mg/dl	

Forte: Academia de Cláncia e Tecnologia (ACET).

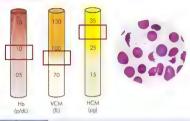
Nesse contexto, a elevação das concentrações de bilirrubina indireta e DHL, assim como a diminuição da haptoglobina, são indicativos de destruição eritrocitária. Por outro lado, a reticulocitose é consistente com o aumento da produção de eritrócitos que acompanha os quadros hemolíticos, o que pode ser confirmado pela observação de hiperplasia de série vermelha na medula óssea desses pacientes, nos poucos casos em que a coleta de mielograma se faz necessária.

Determinadas alterações são peculiares aos casos de hemólise intravascular, como a presença de hemoglobina livre no plasma e hemossiderina na urina, além da redução da concentração de hemopexina e metalbumina.

Anemia hemolítica microangiopática (AHMA)

Este tipo de anemia hemolítica caracteriza-se pela fragmentação de eritrócitos devido a alterações no ambiente microvascular, que podem resultar de processos inflamatórios envolvendo pequenos vasos sanguíneos (vasculites) e depósitos de agregados plaquetários ou de fibrina na parede endotelial dos mesmos. As doenças mais comumente associadas a AHMA são a coagulação intravascular disseminada (CIVD), a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e a síndrome hemolítico-urêmica (SHU). Na CIVD, em que há ativação macica com rápido consumo dos fatores da coagulação, o mecanismo da fragmentação eritrocitária decorre do extenso depósito de fibrina ao longo do endotélio vascular. Na PTT, caracterizada pela presenca de AHMA. plaquetopenia, febre, alterações neurológicas e renais, há deficiência da enzima que cliva a molécula do fator de von Willebrand (ADAMTS 13), aumentado a quantidade dos grandes multímeros deste fator, o que potencializa a ativação e adesão plaquetária ao endotélio. Com vários aspectos em comum com a PTT, a SHU é mais frequente na infância e tem na insuficiência renal a sua manifestação mais proeminente. As alterações da série vermelha que acompanham os quadros de AHMA são anemia de intensidade variável com aumento de esquizócitos (eritrócitos fragmentados) no sangue periférico. A presenca conjunta de reticulócitos, esquizócitos, esferócitos e eritrócitos normais, faz com que os valores de VCM sejam normais ou no limite inferior, embora o RDW esteja quase sempre elevado. A plaquetopenia frequentemente observada nesses casos tem relação com a fisiopatologia das doenças envolvidas na origem da AHMA.

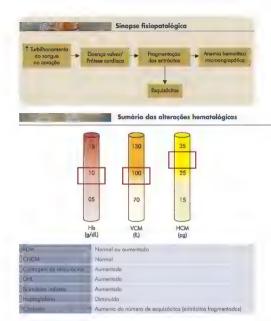




ROW	Elevado
CHCM	Normal
Contagem de reticulócitos	Aumentada
DHL	Aumentado
Bilirrubina indireta	Aumentada
Haptoglobina	Diminuido
Citologia.	Aumento do número de esquizócitos (eritrócitos fragmentados)

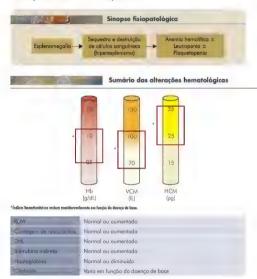
Prótese valvar cardíaca

O fator mecânico é o principal responsável pela fragmentação de eritrócitos em pacientes com doença em válvulas cardiacas, especialmente naqueles que realizaram cirurgia para colocação de próses valvar. Isos ocorre porque a força e o turbilhonamento pelo qual o sangue passa dentro do coração causam a fragmentação de eritrócitos quando os mesmos se chocam contra superfícies irregulares ou estranhas (próteses). A anemia de causa mecânica tambiém pode ser observada em ocasiões raras como no caso de marchas prolongadas e extenuantes (ex.: maratonistas, recrutas), em que os indivíduos podem apresentar hemoglobinúria transitória. Nessas situações, especialmente nos portadores de prótese valvar, a intensidade da anemia é variável, sendo que nos casos leves há compensação da hemólise pelo aumento da eritropoise e nos graves pode ser necessário realização de nova cirurgia. Os sinais laboratoriais de hemólise são frequentemente observados e a citologia do sangue periférico pode revelar aumento de marcócitos, esferôcitos e e soujacócitos.



Hiperesplenismo

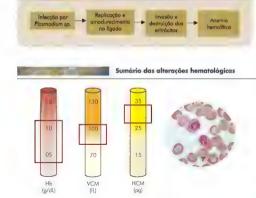
Hiperesplenismo é um termo que denota a ocorrência de uma ou mais citopenias no sangue periférico decorrentes de sequestro e subsequente destruição das células sanguíneas pelo baço. Na maioria das vezes, o hiperesplenismo manifesta-se em associação com o aumento do baço (esplenomegalia) observado em várias situações como doenças hematológicas benignas (ex.; hemoglobinopatias, esferocitose hereditária) e malignas (ex.; linfomas), processos infecciosos (ex.; viroses, malária) e quadros secundários a hepatopatias com hipertensão portal (ex.; cirrose, esquistossomose). O hemograma pode revelar citopenias isoladas ou até pancitopenia de intensidade variável dependendo do volume do baço. O VCM e o HCM oscilam em função da doença de base (ex.; microcitose nas talassemias e macrocitose nas hepatopatias) e geralmente há reticulocitose e demais sinais de hemólise. A avaliação da medula óssea por meio de aspirado ou biópsia é essencial para documentar a competência da mesma e excluir processos infiltrativos ou aplásicos.



Malária

A infecção pelas quatro espécies de Plasmodium sp. (vivoax, falciparum, malariae e avale) se dã pela inoculação de esporozoitos por meio da picada do mosquito Anopheles infectado. Após um período de replicação e amadurecimento no figado, são formados esquizontes teciduais, cuja ruptura libera uma grande quantidade de merozoitos na circulação sanguinea. Os merozoitos interagem com as proteínas da membrana eritrocitária e invadem as hemácias onde se transformam em trofozoitos e amadurecem para esquizontes de células vermelhas, rompendo-as eventualmente. O quadro clínico da malária caracteriza-se por calarios, febre e sudorese, além de esplenomegalia ao exame físico. Os episódios de intensos tremores e febre coincidem com a destruição maciça de hemácias. No hemograma, há anemia normocitica e normocrómica de variável intensidade, resultante do processo hemolítico. Pode coorrer também discreta leucocitose com monocitose e, frequentemente, há plaquetopenia. O diagnóstico é geralmente confirmado pela identificação de plasmódios intraeritrocitários em esfregaços de sangue periférico convençionais ou de eyota essessa.

Sinopse fisiopatológica



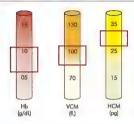
RDW	Normal ou aumentado
Contagem de reticulócitos	Aumentada
DHL	Normal ou aumentado
Bilimubina indireta	Normal ou aumentada
Haptoglobina	Normal ou diminuída
Citologia	Plasmódios intraeritrocitórios

Hemoglobinúria paroxística noturna

Em condições normais, as células sanguíneas expressam na superfície a proteína glicosilfosfatidilinositol (GPI) que atua como âncora promovendo a ligação de outras proteínas à membrana celular. Dentre estas proteínas, estão a DAF (decay accelerating factor) ou CD55 e a MIRL (membrane inhibitor of reactive lysis) ou CD59, que conferem proteção contra a ação do complemento. Na hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), uma mutação na célula precursora hematopoiética impede a produção de proteína âncora GPI, fazendo com que seja formado um clone de células (eritrócitos, leucócitos e plaquetas) suscetíveis à ação e destruição pelo complemento. Dentre as manifestações associadas à doença destacam--se a hemólise intravascular (responsável pela hemoglobinúria em alguns casos) e a pancitopenia. A anemia pode variar de discreta a acentuada intensidade, geralmente com normocitose e normocromia, exceto quando há perda significativa de ferro pela urina, o que reduz os valores de VCM e HCM, Além disso, há anisocitose evidente e a contagem de reticulócitos encontra-se elevada, embora não seia proporcional ao grau de hemólise. O diagnóstico pode ser confirmado por meio do teste de sensibilidade celular à lise pelo complemento em soro acidificado (teste de HAM) ou pela demonstração da ausência de expressão dos marcadores CD55 e CD59 por meio de citometria de fluxo.



Sumário das alterações hematológicas



RDW	Aumentado
CHCM	Normal
Contagem de reticulócitos	Aumentada
DHL	Aumentado
Bisirrubina indireta	Aumentada
Haproglobina	Diminuída
Etologia	Anisocitose e policromasia



CAPÍTULO 6

Anemias hemolíticas imunes

Introdução

A hemólise, mediada pela ação de anticorpos contra a membrana eritrocitária, constitui uma causa importante de anemia hemóltúca, por fatores extrínsecos ao eritrócito. Essa secreção de anticorpos anormais pode ocorrer de forma idiopática (sem causa definida) ou secundária a determinadas doenças, drogas e tratamento transfusional, entre outras situacêos.

Os anticorpos envolvidos nesse grupo de doenças podem ser autoanticorpos, que são produzidos pelo sistema imune e dirigidos contra epitopos localizados nos próprios eritrócitos, ou aloanticorpos, produzidos mediante sensibilização por eritrócitos estranhos (ex.: transfusão de concentrado de hemácias, gestação) e directionados contra esses eritrócitos, podendo, por vezes, afetar células próprisas que possuem tais antiegenos estranhos aderidos a elas.

Mecanismos de hemólise mediada por anticorpos

Quando o anticorpo se liga ao eritrócito, a natureza do processo hemolítico é determinada pela classe do anticorpo e pela densidade e distribuição dos antigenos na superficie celular. A presença de anticorpos na membrana eritrocitária leva à ativação da cascata do complemento (Figura 6.1).

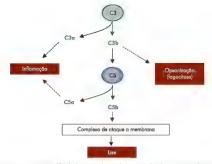


Figura 6.1 – Esquema simplificado da cascata do complemento ressaltando a ativação e divagem dos proteinas C3 e C5, bem como os fenômenos que acompanham o processo de ativação. Fente Academia de Giacia s Teodolais (MCT).

A presença de IgG e a precipitação de C3b na membrana critrocitária são rapidamente reconhecidas por macrófagos do sistema mononuclear fago-citário, que possuem receptores específicos para essas proteínas. A retirada e destruição dos critrócitos promovida pelos macrófagos representam o principal mecanismo de hemólise extravascular, que ocorre notadamente no baço.

Quando a ativação do complemento na membrana eritrocitária se estende deím da proteína C3b, há uma série de reações que resultam na produção de C5b e no complexo de ataque à membrana. Este último complexo proteico tem a capacidade de perfurar a membrana eritrocitária, provocando o vazamento de hemoglobina e outros componentes celulares no plasma, alterando o equilibrio osmótico da célula e acarretando hemôlise intravascular.

Avaliação laboratorial

Os testes laboratoriais utilizados na abordagem de anemias hemolíticas imunes geralmente tém o propósito de detectar a presença do anticorpo envolvido e, se possível, identificá-lo. Os testes de Coombs direto e indireto tém sido tradicionalmente utilizados com este fim:

 Coombs direto (teste da antiglobulina direta): detecta anticorpos ligados à superfície do eritrócito. Fundamenta-se na adição do soro de Coombs (antiglobulina humana) ao preparado de hemácias do paciente para potencializar e tornar visível as reações de aglutinação entre os eritrócitos que têm anticorpos ligados às suas superfícies (Figura 6.2). É um método muito útil no diagnóstico de anemia hemolítica autoimune, mas também na anemia hemolítica do recém-nascido e naquelas induzidas por drogas.

Coombs indireto (pesquisa de anticorpos irregulares): detecta anticorpos antieritrocitários livres no plasma. Fundamenta-se na reação entre anticorpos presentes no soro do paciente e um preparado de hemácias conhecidas, mediante potencialização com soro de Coombs (Figura 6.3). É realizado tanto à temperatura ambiente (fase fria; detecta prin-

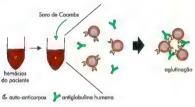


Figura 6.2 – Ilustração do reação positiva do teste de Coombs direto (teste da antiglobulina direta).

Fosto: Academía de Clénda e Tecanlogia (ACAT).

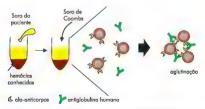


Figura 6.3 — Ilustração da reação positiva do teste de Coombs indireto (pesquisa de anticorpos irregulares).
Faste: Accdemia do Otincia e Teccologia (ACAT).

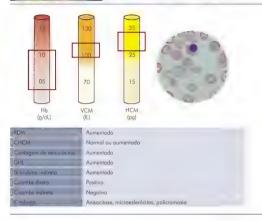
cipalmente IgM) quanto após incubação a 37 °C (fase quente; detecta principalmente IgG). Este teste é útil na avaliação da sensibilização de gestantes Rh (-), identificação da variante Du (fraco) e em testes pré-transfusionais, principalmente em pacientes já transfundidos.

Dependendo da temperatura em que os anticorpos reagem com maior potência, os mesmos podem ser denominados de "quentes" quando reagem melhor a 37 °C ou "frios" com pico de reação a 4 °C. Os anticorpos quentes geralmente pertencem à classe IgG, enquanto os frios são predominantemente IgM.

Anemia hemolitica autoimune (AHAI) por anticorpo quente

Esta é a apresentação mais comum das AHAL em que o próprio sistema imune do paciente produz autoanticorpos antieritrocitários que reagem com major eficácia a 37 °C. Esses anticorpos são geralmente da classe IgG e embora não causem diretamente aglutinação eritrocitária, eles induzem a destruição prematura dessas células pelo sistema mononuclear fagocitário. Cerca de 30% dos casos são idiopáticos (primários) e o restante é secundário a doenças linfoproliferativas e outras neoplasias, além de colarenoses, uso de certas medicações e infecções. A doença acomete pacientes de todas as faixas etárias e de ambos os sexos, causando anemía de intensidade variável e esplenomegalia. A citologia do sangue periférico revela anisocitose, policromasia e presença de microesferócitos, podendo haver eritroblastos circulantes. O teste da antiglobulina direta é positivo devido à presenca de anticorpos da classe IgG associados ou não ao complemento. Quando há associação entre AHAI e trombocitopenia autoimune, esse quadro é denominado de síndrome de Evans. As intervenções terapêuticas, quando necessárias, incluem a utilização de corticosteroides, imunossupressores, imunoglobulina intravenosa, além de esplenectomia nos casos selecionados e tratamento da doença de base, quando presente.





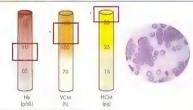
Anemia hemolítica autoimune (AHAI) por anticorpo frio

Nesta forma de AHAI, os autoanticorpos produzidos são crioaglutininas, geralmente da classe IgM, que apresentam especificidade contra o antígeno critrocitário I e reagem com maior intensidade a temperaturas entre 0 e 10 °C in vivo e entre 0 a 4 °C no laboratório. A hemólise que ocorre nessa doença é principalmente extravascular devido à habilidade dos anticorpos em ligar e ativar o complemento (principalmente C3b), embora também possa haver hemólise intravascular com menor intensidade. Na forma primária da doença, conhecida por sindrome da crioaglutinina, os anticorpos são monoclonais, assim como o são nos quadros secundários a doenças linfoproliferativas. Crioaglutininas também podem ser observadas em processos infecciosos (ex.: infecção por micoplasma) e na hemoglobinúria paroxística a frio. O quadro clínico, geralmente desencadeado pela exposição ao frio, caracteriza-se pelo aparecimento do fenômeno de Raynaud (acrocianose) na ponta dos dedos, nariz ou orelhas, além de anemia, ictericia e, por vezes, hemoglobinimia paro dos sangue pe-tericia e, por vezes, hemoglobinimia hemoglobinimia. A citologia do sangue pe-tericia e, por vezes, hemoglobinimia hemoglobinimia. A citologia do sangue pe-

riférico revela hemácias agrupadas, que são responsáveis por esfregaços "curtos" e por falsas elevações no VCM da amostra bem como por valores irreais de HCM e CHCM. Para melhorar a avaliação dos findices hematimétricos, recomenda-se aquecer a amostra a 37 °C por pelo menos 15 minutos antes de processá-la. O teste de Coombs direto é geralmente positivo quando se utiliza o soro poliespecífico e o soro monoespecífico para complemento (C3). A confirmação diagnóstica pode ser feita pela pesquisa e titulação de crioaglutininas.



Sumário das alterações hematológicas

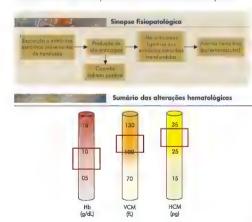


*Resultados falsamente elevados devido à agletisação entracitária.

SDW.	Aumentado
CHEM	Aumentado
Contagem de reticulócitos	Aumentada
DHL	Aumentado
Bilirrubina indireta	Aumentada
Coombs direto	Positivo (quando utilizado o soro monaespecífico para complemento)
Coombs indireto	Negativo
Citologio	Aglutinação eritracitária

Anemia hemolítica aloimune

A anemia hemolítica aloimune está relacionada ao desenvolvimento de aloanticorpos que são produzidos pelo organismo após exposição a antígenos eritrocitários estranhos. Essa é uma situação particularmente comum em indivíduos politransfundidos, como os portadores de hemoglobinopatias graves, anemia aplástica e síndrome mielodisplásica. A formação de aloanticorpos nesses casos depende da intensidade e frequência da exposição, bem como da imunogenicidade do antígeno eritrocitário. Nesse contexto, aloanticorpos contra o grupo Rh são os mais frequentes, sendo o antígeno D o mais imunogênico. Ao contrário da reação transfusional hemolítica grave e aguda observada na transfusão de sangue ABO incompativel, causada por anticorpos naturais (anticorpos da classe IgM naturalmente existentes no plasma), a reação hemolítica causada por aloanticorpos (geralmente IgG) tende ser mais lenta e gradual, com menor gravidade clínica e predomínio de hemólise extravascular. Nesta situação, pode haver anemia de variável intensidade, com sinais clínicos e laboratoriais de hemólise. O teste de Coombs indireto geralmente é positivo, embora a ligação de aloanticorpos a eritrócitos recém-transfundidos possa tornar o Coombs direto também positivo.

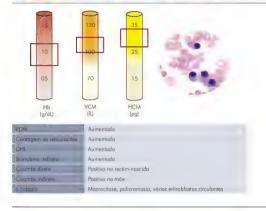


RDW	Elevado
СНСМ	Nomal
Contagem de reticulócitos	Aumentada
OHL	Aumentado
Bilirrubina indireta	Aumentada
Coombs direto	Negativo au positivo
Coombs indireto	Positivo
Sitologia	Macrocitose, policromasia, alguns eritroblastos circulantes

Doença hemolítica perinatal (DHPN)

A DHPN, também conhecida por doença hemolítica do recém-nascido ou critroblastose fetal, ocorre quando a mãe Rh (-) (antigeno D eritrocitário ausente) é exposta a critrócitos Rh (+) (com antigeno D presente) provenientes do feto, antes ou durante o parto. Após a primeira exposição ao antigeno D, a produção materna de anticorpos anti-D têm início. Nas gestaces subsequentes com feto Rh (+), os aloanticorpos anti-D maternos, por serem da classe IgG, atravessam a barreira placentária e se ligam aos critrócitos fetais, iniciando o processo hemolítico. No sangue do recém-nascido, observa-se anemía com reticulocitose e aumento do miero de critroblastos circulantes, além da positividade do Coombs direto, que indica a ligação dos anticorpos maternos aos critrócitos da criança. Na mãe a positividade é para o Coombs indiero.



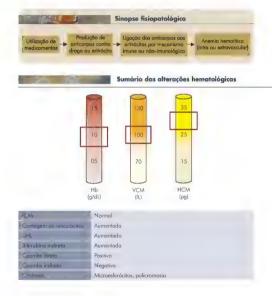


Anemia hemolítica induzida por drogas

Em algumas pessoas, certas medicações podem induzir a produção de anticorpos anormais, podendo desencadear um quadro de anemia hemolítica autoimune. Há três mecanismos envolvidos nesse contexto:

- Mecanismo hapteno (ex.: penicilina), em que anticorpos são produzidos contra drogas que se encontram adsorvidas na membrana eritrocitária, levando a um quadro de hemólise extravascular de instalação insidiosa e raramente grave;
- Mecanismo imunocomplexo (ex.: quinidina), pelo qual os anticorpos produzidos contra uma determinada droga ligam-se a ela ainda no plasma e precipitam-se juntamente com o complemento e de forma não imunológica na membrana eritrocitária, provocando episódios de hemólise aguda e intravascular; e
- Mecanismo autoimune (ex.: metildopa), em que a presença da droga induz a formação de autoanticorpos (principalmente IgG) contra os

antígenos do grupo Rh dos eritrócitos, podendo causar hemólise em raras ocasiões. Na hemólise induzida por droga, o teste de Coombs direto é geralmente positivo, podendo ou não ser acompanhado de anemia normocítica e normocrômica, reticulocitose, microesferocitose e, se houver hemólise intravascular, hemoglobinemia e hemoglobinúria. A determinação da especificidade dos anticorpos após eluição dos mesmos é geralmente dificultada pelo fato de não reagirem contra antígenos presentes em hemácias heterólogas.



CAPÍTULO 7

Anemias por falência medular

Introdução

Para manter o número basal adequado e funcional de eritrócitos, leuécitos e plaquetas, o tecido hematopoiético encontrase em constante atividade proliferativa. Assim, a destruição ou bloqueio da atividade hematopoiética em determinadas ocasiões pode reduzir o número de uma série sanguínea (citopenia) ou de mais séries sanguíneas (pancitopenia) na circulação.

A falência medular pode decorrer da hipoplasia ou aplasia da medula óssea, em que o tecido hematopoiético encontra-se reduzido ou ausente no espaço medular, o qual é preenchido por vacúolos de gordura. A produção
medular também pode ser prejudicada pela infiltração da
medula fossea por células anormais ou neoplásicas originadas na própria medula óssea ou em outros tecidos. Por
fim, o terceiro fator responsível por esse quadro é a hematopoiese ineficaz, em que o tecido hematopoiético, embora mantenha a capacidade de proliferação, não consegue
sustentar as estapas normais de maturação e diferenciação
celular, reduzindo a produção de células sanguíneas maduras e funcionais. A Tabela 7.1 lista os principais fatores
envolvidos com o processo de falência medular.

O diagnóstico diferencial da fafencia medular deve ser feito com os quadros de pancitopenia de causa periférica como, por exemplo, a destruição acelerada das células sanguineas por mecanismo autoimune ou "sequestro" celular devida oa aumento do volume do baço.

Principais causas de falência da medula óssea

Aplasia de medula óssea

- Congênita: anemio de Fancani, anemia de Blackfan-Diamond, disceratose congênita.
- Adquirida: idiapática, secundária (drogas citotóxicas, radiação, agentes químicos, infecção, hemoglobinário paraxistica naturna)

Infiltração medular por células neoplásicas

- · Primária: leucemia, linfoma, mieloma múltipla
- · Secundária: carcinoma metastático (mieloftise)

Hematopoiese ineficaz

· Síndrome mieladisplásica, anemia megaloblástica

Infiltração por tecidos anormais

· Mielafibrose, amilaidose, daenca de Gaucher

Fonte: Academia de Ciência e Tecnologia (ACET).

Assim, antes de se iniciar uma investigação laboratorial específica, é fundamental colher um histórico detalhado do paciente, incluindo medicamentos utilizados, tratamentos realizados, exposição ocupacional, além da realização de exame físico minucioso em busca de sinais que possam revelar uma possível doença de base ou repercussões já evidentes em decorrência das citopenias.

Na falência medular, o quadro clínico pode se instalar de forma súbita ou gradual dependendo do mecanismo envolvido. Os sintomas geralmente incluem cansaço e fraqueza decorrentes da anemia, processos infecciosos graves e de difícil resolução precipitados pela neutropenia, e tendência hemorrágica devido ao baixo número de plaquetas. Além disso, outros sintomas poder acompanhar a doença de base, como ocorre nas hepatites, anemia de Fanconi, efeitos colaterais de quimioterapia, entre outros. Vale destacar que a morbidade e a mortalidade associadas ao quadro de falência medular dependem da intensidade e da duração das citopenias.

Hematopoiese e estrutura da medula óssea

Hematopoiese antes e após o nascimento: no início do período fetal, o saco vitelino é o responsável pela produção das células sanguineas. A seguir, o figado e o baço assumem essa função, com maior atividade no segundo trimestre de vida. A medula óssea, por sua vez, inicia sua produção apenas nos últimos meses do período fetal (Figura 7.1).

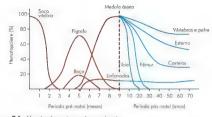


Figura 7.1 – Hematopoiese antes e após o nascimento.
Foste: Uchtman Mål, Kipps III, Sellestolm IV, Kentlansky K, Probal TL editos: Williams Hematology 8°ed, New York, 2016, McGreyr-Hill.

Estrutura e composição da medula óssea: a medula óssea é basicamente constituída por precursores hematopoiéticos de diversas linhagens que permeiam os espaços entre as trabéculas ósseas e os vacúolos de gordura. No compartimento celular existem ainda as células do estroma, que não se diferenciam, mas dão sustentação aos precursores hematopoiéticos. Em um adulto normal, a medula óssea constitui 4% do peso corporal (cerca de 3 kg) e é composta por tecido hematopoiético e adiposo em proporções iguais. No entanto, com o avanço da idade, a atividade hematopoiética diminui progressivamente, cedendo o predomínio para o tecido adiposo intramedular (Figura 7.2).

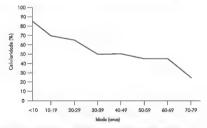


Figura 7.2 — Relação entre celularidade da medula óssea e idade em individuas normais. Foste: Bois 85, Clark DM, William BS. Bone Marrow Pathology, 4°ol. Wiley-Blockwell, 2010.

Quanto ao compartimento de células hematopoiéticas dentro da medula sosea, a proporção normal é de 2 a 4 precursores granulocíticos para cada precursor eritroide, sendo que as linhagens linoplasmocítica, monocítica e megacariocítica respondem pela minoria desse componente celular (Figura 7.3). A Figura 7.4 ilustra a composição celular e não celular de um aspirado medular em diferentes situações.

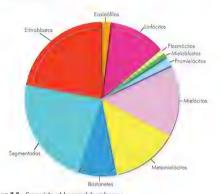


Figura 7.3 - Composição celular normal do mielograma.

Obs.: Normalmente são abservados 2 a 11 megocaráctico por campo de asses romes
Fonte: Academia de Crincia e locaslogia (ACAT).

Tempo de maturação: o ritmo de produção da hematopoiese é regulado por fatores de crescimento, como a eritropoietina e o fator de crescimento de colônia dos granulócitos (G-CSF), que são produzidos pelas células do estroma medular, linfócitos T, lígado e rins. Em condições normais, a eritropoiese leva 7 dias para formar um eritrócito e a granulopoiese leva cerca de 10 dias para produzir um neutrófilo maduro. No sangue periférico, o tempo de vida médio de um critrócito é de 120 dias, dos neutrófilos de 10 a 12 horas, das plaquetas em torno de 10 dias e o dos linfócitos pode variar de poucos dias a vários anos.

Telômeros: são nucleotídeos repetidos em sequência, que revestem a extremidade dos cromossomos, contribuindo para a manutenção da integridade dos mesmos. O tamanho do telômero é diretamente proporcional ao tempo de vida da célula, ou seja, células com telômeros curtos vivem menos do que células com telômeros longos. Normalmente, essas estruturas são desgastadas pela divisão celular; no entanto, nas células precursoras hematopoiéticas, o seu tamanho é mantido graças à ação da enzima telomerase. Recentemente, problemas relacionados ao encurtamento anormal dos telômeros têm sido implicados na fisiopatología de aplasias congênitas e adquiridas. Isso ocorre devido a mutações que diminuem a atividade da telomerase, ou aceleram o encurtamento do telômero, ou reduzem a capacidade proliferativa dos precursores hematopoiéticos.

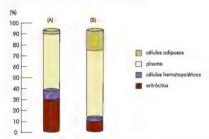


Figura 7.4 – Composição celular e não celular do aspirado de medula ássea no adulto em duas situações diferentes: (A) normal e (B) aplasia de medula ássea.

Foste: Academia de Ciência e Tecnologão (AC&T).

Avaliação laboratorial

Hemograma: a intensidade da faláncia medular em diversas doenças geralmente pode ser estimada pelo grau das citopenias observadas no hemograma. Nem sempre essas alterações afetam as três linhagens sanguineas simultânea e homogeneamente, podendo ocorrer citopenia isolada ou mais intensa em determinada linhagem. Em geral, a avaliação citológica é inespecífica, exceto nos quadros de mielodisplasia, em que sinais de displasia podem ser observados no sangue periférico.

Reticulócitos: a contagem de reticulócitos é um ótimo recurso para avaliar a atidade medular (eritropoiese) nos processos anêmicos. Assim, anemias causadas por hipoplasia medular são geralmente acompanhadas por reticulocitopenia, enquanto naquelas em que não há acometimento medular, há reticulocitose. Mielograma: o aspirado de medula óssea (mielograma) é um método dispositico muito utilizado na investigação de citopenias e anemias não esclareciadas. No entanto, embora ofereça a possibilidade de uma avaliação detalhada da citologia, este recurso fornece apenas uma noção imprecisa da celularidade e da arquitetura medular. Novamente, a síndrome mielodisplásica representa uma exceção nesse contexto, uma vez que se caracteriza pela hipercelularidade medular associada a alterações morfológicas significativas.

Biópsia de medula óssea: este é o método de escolha para avaliação da celularidade da medula óssea, bem como de sua estrutura (trabéculas, tecido adiposo, presença de fibrose, infiltração por células estranhas, etc.) (Figura 7.5). É frequentemente realizada na investigação de citopenias associadas à esplenomegalia ou ao mielograma hipocelular.

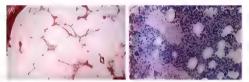
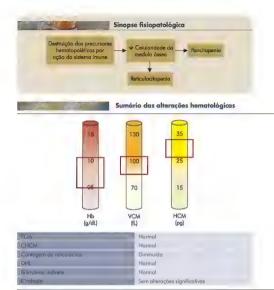


Figura 7.5 – Microscopia de histología da medula óssea obtida por biópsia de medula óssea. (A) Medula óssea normacelular; (B) Medula óssea com hipocelularidade acentuada (aplasia de medula grave). Feste kedesta é Clisias is Readegle (ACR).

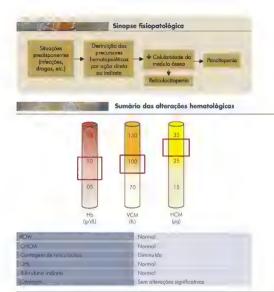
Aplasia primária (idiopática) da medula óssea

Também conhecida por anemia aplástica, essa doença caracteriza-se pela presença de pancitopenia no sangue periférico e hipoplasia na medula óssea. Esta condição abrange metade dos casos de aplasia de medula óssea adquirida, em que não é possível identificar uma causa subjacente. O mecanismo fisiopato-lógico não está bem definido, mas é possível que envoha uma reação imune contra as células precursoras hematopoiéticas. O quadro clínico inclui sinais e sintomas decorrentes da insuficiência medular, como fraqueza, cansaço, infecções e sangramentos. No hemograma, geralmente há pancitopenia de variável intensidade, sem alterações morfológicas significativas. A anemia é normocítica ou macrocítica, acompanhada de reticulocitopenia, e 🔳 leucopenia tem como principal componente a neutropenia. A hipocelularidade medular e observada no mielograma é geralmente confirmada por meio de biópsia de medula óssea, que revela celularidade medular < 25%.



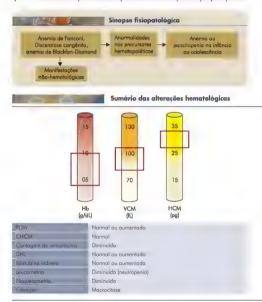
Aplasia secundária da medula óssea

Cerca de 50% dos casos de aplasia de medula óssea adquirida apresentam alguma doença ou fator subjacente, como infecções virais (ex.: hepatite C, HIV), radiação ou exposição a certas drogas (ex.: cloranienicol, antimaláricos, amtirretumáticos) e quimioterápicos. Dependendo da intensidade do processo, os sinais e sintomas de aplasia podem ser notados, como fraqueza, infecções e sangramentos. O Hemograma geralmente revela citopenia de intensidade variável em uma ou mais séries, e a medula óssea encontra-se hipocelular ou com sinais de displasia. A resolução ou controle da causa subjacente melhora o quadro hematológico em boa patre dos casos.



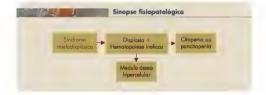
Aplasias congênitas

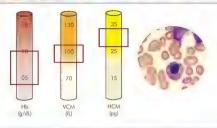
São sindromes hereditárias raras caracterizadas por anormalidades nos precusores hematopoiéticos e anemia aplástica, que se manifesta na infancia ou na adolescência. A mais frequente é a amemia de Fanconi, de herança autossómica recessiva ou ligada ao cromossomo X, que afeta genes outrora responsáveis pelos mecanismos de reparo do DNA, provocando instabilidade cromossómica. Além das manifestações hematológicas caracterizadas por anemia macrocítica, neutropenia e plaquetopenia, podem ainda ocorrer retardo mental, alteração da pigmentação cutánea, anomalias esqueléticas e urogenitais, e risco aumentado de progressão para síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda. Outra forma de aplasia constitucional é a disceratose congênita, com padrão de herança dominante, recessivo ou ligado ao X. Nessa doença, causada por mutações nas enzimas responsáveis pela manutenção do telômero (discerina e telomerase), a aplasia manifesta-se tardiamente e pode ser acompanhada de distrofias ungueais e leucoplasias. Vale ainda destacar a anemia de Blackfan-Diamond, de herança autossômica dominante, cuja primeira manifestação é a aplasia eritroide pura, oute mais tardiamente pode ser acompanhada de neutropenia e balouetopenia.



Síndrome mielodisplásica

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são doenças clonais da medula óssea caracterizadas por falência medular e risco elevado de transformação para leucemia mieloide aguda. A doenca afeta principalmente idosos e o principal mecanismo fisiopatológico é a hematopoiese ineficaz, em que o tecido hematopoiético, embora mantenha a capacidade de proliferação, não consegue sustentar as etapas normais de maturação e diferenciação celular, reduzindo a produção de células sanguíneas maduras e funcionais. O resultado é citopenía ou pancitopenía de variável intensidade no sangue periférico, associada a hipercelularidade da medula óssea. Há vários subtipos de SMD, que em conjunto com alterações citogenéticas e alguns outros critérios, dividem os pacientes com relação ao risco (baixo, intermediário ou alto). O diagnóstico é de exclusão, uma vez que vários outros fatores e doenças podem dificultar a produção medular. As análises citológicas da medula óssea e do sangue periférico são fundamentais para o diagnóstico, pois possibilitam quantificar os blastos e atestar a displasia, porém, por estes motivos, são difíceis e trabalhosas, exigindo conhecimento e experiência do citologista. No sangue periférico, a anemia geralmente tende à macrocitose e alguns neutrófilos podem exibir hipogranulação, assincronismo de maturação nucleocitoplasmática ou hipossegmentação nuclear (pseudo-Pelger); ocasionalmente plaquetas gigantes também estão presentes. No mielograma, o diagnóstico se respalda na presença de displasia em pelo menos 10% de uma ou mais linhagens hematológicas. Além disso, metade dos pacientes apresenta alterações citogenéticas e a imunofenotipagem têm se mostrado de grande valia na confirmação diagnóstica.





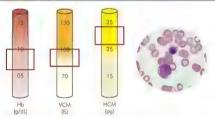
KDW	Normal au aumentada
CHCM	Normal
Contagem de reticulócitos	Diminuído
DHL	Normal
Bilirrubina indireta	Narmal ou aumentada
Leucometrio	Diminuída (neutropenia)
Piaquetometria	Diminuído
Citologia	Macrocitase, alguns neutráfilos hipogranulares, com assincronismo de maturação nucleocitoplasmática ou núcleo hipossegmentado. Raras plaquetas gigantes. Presença de blastos em alguns subtipos

Mieloftise

Mieloftise é o nome que geralmente se dá à infiltração da medula óssea por células metastáticas de neoplasias não hematológicas (principalmente câncer de pulmão, próstata e mama), embora algums autores também incluam as infiltrações por neoplasias hematológicas e mielofibrose. A infiltração medular desloca o tecido hematopoiético e prejudica o seu funcionamento, podendo causar anemia e outras citopenias e, em alguns casos, a "expulsão" de precursores ertiroides e granulocíticos da medula óssea para o sangue periférico, caracterizando uma situação conhecida por "quadro leucoeriiroblástico". A biópsia de medula óssea é o melhor método para detecção de mielofitise. No sangue periférico, a amemia é frequentemente hipoproliferativa e, portanto, acompanhada de reticulocitopenia. A intensidade das citopenias, embora nem sempre correlacionada com o grau de infiltração medular, teade a melhorar como o tratamento da doença de base.



Sumário das alterações hematológicas



,ŒW	Normal
CHCM	Normal
Contagem de reticulócitos	Diminuído
DHL	Normal
Bilirrubina indireta	Normal
Leucometria	Normal ou diminuida
Plaquetometria	Normal ou diminuida
Citologia	Geralmente sem alterações; em alguns casos, podem ser observados dacriácitos, além de eritroblastos circulantes e precursores granulocíticos (quadro leucoeritroblástico)

CAPÍTULO 8

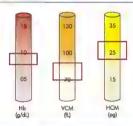
Outras categorias

Anemia de doença crônica

É o segundo tipo mais frequente de anemia, que ocorre em associação com infecções crônicas (ex.: tuberculose, HIV), câncer, doencas inflamatórias (ex.: artrite reumatoide, doenca inflamatória intestinal), doenca renal crônica, entre outras. O processo inflamatório e a secreção de citocinas, notadamente a interleucina-6, aumentam a secreção hepática de hepcidina, que por sua vez degrada a ferroportina, que normalmente exportaria o ferro a partir dos enterócitos e macrófagos para a circulação. O resultado desta degradação é a redução da absorção intestinal do ferro e a diminuição da liberação de ferro pelos macrófagos, limitando a oferta de ferro disponível na circulação para os eritroblastos, provocando uma eritropoiese deficiente em ferro, mesmo com estoque normal deste elemento. Outros mecanismos também contribuem para a anemia neste cenário, tais como a redução da produção de eritropoietina e diminuição da resposta à ação da eritropojetina endógena, além do encurtamento da sobrevida eritrocitária. Esse processo resulta em anemia microcítica e hipocrômica de discreta a moderada intensidade, com reticulocitopenia. O perfil laboratorial do ferro demonstra ferro e saturação da transferrina normais ou diminuídos, contrastando com concentrações normais ou elevadas de ferritina. Essa deficiência funcional de ferro que normalmente acompanha a anemia de doença crônica poder ser mais facilmente distinguida da deficiência absoluta de ferro pela utilização de parâmetros automatizados recentes como a concentração da hemoglobina reticulocitária e porcentagens de eritrócitos hipocrômicos e microcíticos. O tratamento da doença de base representa a forma mais eficaz de melhorar a anemia.



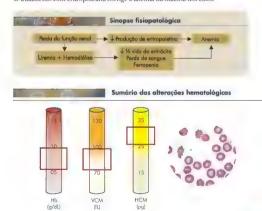
Sumário das alterações hematológicas



WDW .	Normal
CHCM	Normal
Contagem de reticulócitos	Diminuída
Ferro sérico	Diminuído
Saturação da transferrino	Diminuída
Ferritina sérica	Normal ou aumentada
Ritologia.	Sem alterações significativas

Anemia na insuficiência renal crônica

A anemia é uma complicação frequentemente observada em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) e seu principal mecanismo é a diminuição da produção de eritropojetina decorrente da perda da função renal, resultando em um processo anêmico hipoproliferativo. Além disso, o tempo de vida do critrócito encontra-se reduzido nessa doença e a uremia que acompanha o quadro suprime a atividade hematopoiética e causa disfunção plaquetária, o que propicia a ocorrência de sangramentos e ferropenia, intensificando a anemia. Perdas de sangue em pequena quantidade são também frequentes e inerentes aos procedimentos de hemodiálise. Outros fatores que também podem contribuir para a anemia na IRC são a deficiência de ácido fólico, intoxicação por alumínio, hipoparatiroidismo, hemólise e aumento do volume plasmático (hemodiluição). A intensidade do processo anêmico nessa condição geralmente se correlaciona com a gravidade da disfunção renal, embora possa ocorrer mesmo nos quadros modestos. No hemograma, a anemia é característicamente normocítica e normocrônica, com valores de hemoglobina variando entre 5 e 10 g/dL. No esfregaço sanguineo notam-se frequentes equinócitos, além de alguns acantócitos e esquizócitos. Em geral não há alteração das séries branca e plaquetária. O tratamento com eritropojetina corrige a anemia na majoria dos casos.

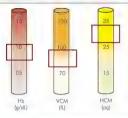


RDW	Normal au aumentado
CHCM	Normal
Contagem de reticulócitos	Normal au diminuida
Entropoietina	Diminuída
Ferro sérico	Normal ou diminuído
Saturação da transferrina	Normal ou diminuída
Ferritina sérica	Diminuída, normal ou aumentada (processo inflamatória)
Citologia	Presença de equinócitos, acontócitos e esquizócitos

Anemia do idoso

Cerca de 1/3 das anemias em pacientes com mais de 65 anos não tem causa identificável como sangramentos, carências nutricionais (ex.: deficiência de ferro e vitamina B12), doenças crônicas, entre outras. Alguns fatores potencialmente associados a esse tipo de anemia são: falha no mecanismo de percepção da hipóxia e secreção de eritropoietima, sarcopenia (redução da massa corporal) com redução da demanda de oxigênio, alterações na fisiologia das células precursoras hematopoiéticas, polifarmácia, entre outras. Nessa situação, o diagnóstico baseiases na exclusão elinica e laboratorial de possíveis deneras, alterações e tratamentos associados ao desenvolvimento de anemia. No hemograma, geralmente observa-se anemia normocitica e normocrômica de discreta a moderada intensidade.

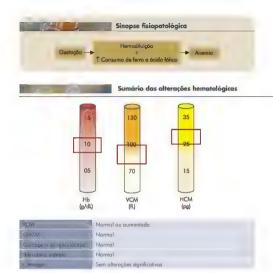




RDW	Nomal
CHCM	Normal
Contagem de reticulócitos	Normal ou diminuída
Investigação da anemia carencial	Negativo
Investigação de doença crônica	Negativa
Citalonia	Sem alterações significativas

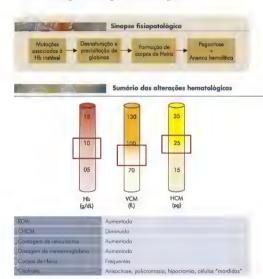
Anemia na gestação

Nos dois primeiros trimestres de gestação, o volume plasmático aumenta em até 50%, enquanto a massa eritrocitária eleva-se em apenas 20% a 30%. O resultado desse desequilibrio é a hemodiluição, que geralmente provoca anemia de discreta intensidade, com valores de hemoglobina em torno de 10.5 g/dL, especialmente entre a 16° e 40° semana de gestação. Há também aumento fisiológico do VCM de cerca de 5 a 10 fL. Além da hemodiluição, outros fatores podem contribuir para o aparecimento da anemia na gestação, como a deficiência de ferro devido ao aumento da massa eritrocitária, consumo de ferro pelo feto e perda sanguínea durante o parto, além da deficiência de ácido fólico decorrente do aumento do seu catabolismo. Por esse motivo, a suplementação precoce das gestantes com ferro e ácido fólico é recomendada para reduzir o risco de anemia e defeitos na formação do tubo neural do feto.



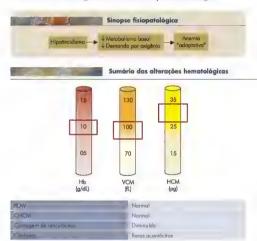
Hemoglobinas instáveis

Hemoglobinas instáveis são variantes genéticas e hereditárias das hemoglobinas em que mutações de aminoácidos nas globinas alía ou beta afetam a estrutura da molécula tornando-a instável. A principal causa da hemôlise que ocorre nesses casos é a desnaturação e precipitação das cadeias globinicas, formando precipitados denominados de corpos de Heinz, que se alojam próximo à membrana eritrocitária. As alterações provocadas na membrana celular tornam os eritrócitos muito vulneráveis a ação de fagócitos, notadamente no baço. Devido à grande diversidade dos pontos e tipos de mutações na estrutura da globina, as apresentações clínicas e laboratoriais são muito variadas. Além disso, a anemia pode ser exacerbada pelo uso de certas medicações, principalmente aquelas com componentes oxidantes ou sulfonados, e por processos infecciosos. O eritrograma revela anemia de variável intensidade, com valores normais de VCM, porém com HCM e CHCM reduzidos devido à formação dos precipitados de hemoglobina e remoção dos mesmos pelos fagócitos. Há reticulocitose e a análise citológica revela anisocitose evidente, policromasia, pontilhado basófilo, presenca de eritrócitos binocrômicos, e células "mordidas". A confirmação diagnóstica requer testes específicos como o teste de desnaturação ao calor e em solução de isopropanol, pesquisa de corpos de Heinz por meio da coloração azul de cresil brilhante, eletroforese de hemoglobina e dosagem de meta-hemoglobina.



Hipotireoidismo

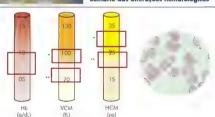
A utilização do oxigênio pelas células do organismo é influenciada por vários fatores, entre eles a função da tireoide. Assim, no hipotireoidismo, há redução da atividade metabólica corporal com consequente diminuição do consumo celular de oxigênio. Isso causa um mecanismo de adaptação com redução na concentração da hemoglobina, podendo levar à anemia. Nessa doença, a anemia, quando ocorre, é frequentemente de discreta intensidade com tendência a macrocitose. A reposição do hormônio tireoidiano geralmente normaliza o quadro hematológico.



Anemia sideroblástica

A anemia sideroblástica é uma anemia refratária caracterizada pela presença de "sideroblastos em anel" na medula óssea, que são eritroblastos com acúmulo de ferro sob a forma de grânulos dispostos ao redor do núcleo. Isso ocorre devido à incapacidade dos eritroblastos de incorporar o ferro ao grupo heme, proxocando o seu acimulo dentro das mitocóndrias e prejudicando a produção de hemoglobina. Esse defeito pode ser adquirido, como em certos tipos de sindrome mielodisplásica, ou hereditário. A forma hereditária resulta de um defeito genético ligado ao cromossomo X, geralmente afetando o gene da sintetase do ácido ô-aminolevulínico, que é a enzima responsável pela sintese do grupo heme. Na condição hereditária, u anemia é frequentemente microcítica e hipocrômica, de moderada intensidade, com anisopoiquilocitose evidente, presença de pontilhado basófilo e de corpos de Pappenheimer (pequenos grânulos escuros contendo ferro dentro do eritrócito). Já na síndrome mielodisplásica, a anemia, também de moderada intensidade, tende à macrocitose e há anisocitose significativa, poiquilocitose e dimorfismo (pequena população de micrócitos associada a outra maior de normócitos e macrócitos), além de leucopenia e plaquetopenia em alguns casos. Em ambas as condições, os alem de leucopenia e plaquetopenia em alguns casos. Em ambas as condições, os alores de ferro, ferritipa e saunação da turas masferrina encontam-se elevados.





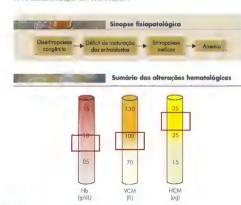
^{*} Artemia sidorablástica adquirida (sindrome miolodisplásica).

^{* *} Anemia sideroblástica bereditária.

RDW	Normal ou aumentado
Contagem de reticulócitos	Diminuída
Ferro	Aumentado
Ferritina	Aumentada
Saturação da transferrina	Aumentada
Citologio	Anisopoiquilocitose, pontilhado bosófilo, dimorfismo eritracitário, 1 corpos de Pappenheimer

Anemia diseritropoiética congênita

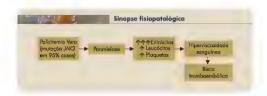
Esta condição compreende um grupo de doenças raras, de herança autossómica recessiva, com intensidade variável, caracterizadas por anemia crônica associada a discritropoiese na medula óssea. Geralmente, há reticulocitopenia, icterícia, hemossiderose e, no sangue periférico, observam-se anisopoiquilocitose, macrocitose e pontilhado basófilo. Os três subtipos que compõem essa doença são determinados pelas características morfológicas dos precursores eritroides na medula óssea, incluindo alterações megaloblásticas, cariorrexe e bio un multinucleação dos eritroblastos.

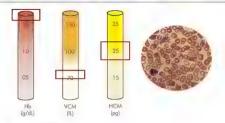


RDW	Normal
CHCM	Normal
Contagem de reticulócitos	Diminuída
Citologia	Anisopaiquilocitose, pontilhado baséfilo

Policitemia vera

Classificada como doença mieloproliferativa crônica, a policitemia vera é uma doença clonal da célula precursora hematopoiética, caracterizada pela hiperproliferação de todas as linhagens mieloides (panmielose), notadamente da série vermelha. Essa doença é mais comum em homens e tem seu pico de incidência entre os 55 e 60 anos. O quadro clínico reflete a elevação acentuada da massa eritrocitária e a hiperviscosidade sanguínea, e inclui vermelhidão da pele, podendo haver pletora e congestão de mucosas, prurido (principalmente após banho quente), esplenomegalia, além do risco de trombose e hemorragia que ocorrem em até 25% dos casos. Cerca de 95% dos pacientes com policitemia vera apresentam a mutação genética adquirida IAK2 V617F, o que auxilia no diagnóstico, já que o mesmo se fundamenta principalmente na exclusão de outras patologias e quadros reacionais. O eritrograma revela aumento acentuado de glóbulos vermelhos, hematócrito e hemoglobina (geralmente > 18.5 g/dL nos homens e > 16.5 g/dL nas mulheres). O VCM e o HCM podem estar diminuídos devido a sangramentos gastrointestinais e também pelo elevado consumo de ferro na eritropoiese acelerada. Além disso, observa-se frequentemente leucocitose com desvio à esquerda e plaquetose, ambas de discreta a moderada intensidade. Dentre os testes confirmatórios destacam-se a presença da mutação IAK2 V617F, concentração normal ou diminuída de eritropoietina e biópsia de medula óssea evidenciando hipercelularidade medular com panmielose. O tratamento visa reduzir o risco de eventos tromboembólicos e inclui sangrias e antiagregação plaquetária nos casos de baixo risco, até o uso de hidroxiureia nos pacientes de alto risco.

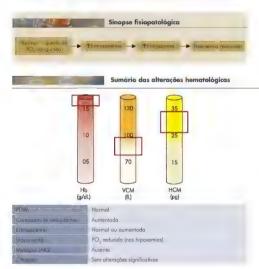




RDW	Normal ou elevado
Contagem de reticulácitos	Normal au discretamente aumentada
Eritropoietino	Normal ou diminuída
Gasometria	Normal
Mutação JAK2	Presente (95% dos cosos)
Citologia	Esfregaço "grosso" com grande número de eritrócitos, sem anisopolquilocitose significativa

Policitemias reacionais

As policitemias reacionais geralmente representam a resposta fisiológica à hipóxia tecidual e queda da PO₂ no sangue, com consequente aumento da secreção de eritropoietina. Nesses casos, a hipóxia pode resultar de pneumopatias avançadas (ex.: DPOC, condições associadas ao tabagismo crónico), falhas na oxigenação do sangue (ex.: cardiopatias congênitas com comunicação interatrial ou interventricular), baixa PO₂ na atmosfera (ex.: grandes afitiudes) e presença de hemoglobinas com alta afinidade pelo oxigênio. A exceção fica por conta dos tumores secretores de eritropoietina, em que o mecanismo da policitemia não está relacionado à hipóxia. Clinicamente, os pacientes podem apresenar pletora ou cianose decorrente da doença de base, mas geralmente não há esplenomegalia ou sinais de hiperviscosidade sanguinea. No hemograma, as elevações do hematócrito e da hemoglobina são usualmente de discreta a moderada intensidade, e não há alteração da leucometria e da plaquetometria. A confirmação diagnóstica se dá pela história clínica e exame físico, além de testes específicos que revelam concentração elevada de eritropoietina, PO₂ reduzida na gasometria e ausência de alterações sugestivas de policitemia vera, como a mutação JAK2. O tratamento é geralmente direcionado à doença de base.





2

DOENÇAS QUE ALTERAM O LEUCOGRAMA



RESUMO DA PARTE

- 9 Processos infecciosos e inflamatórios
- 10 Alterações fisialógicas

 medicamentos
- 11 Anomalias hereditárias dos leucócitos
- 12 Leucemias
- 13 Doenças linfoproliferativas
- 14 Doenças mieloproliferativas crônicas

CAPÍTULO 9

Processos infecciosos e inflamatórios

Introdução aos leucócitos

Os processos infecciosos figuram historicamente entre as maiores causas de óbito no ser humano, de modo que a evolução ao longo de milhares de anos permitiu a formação de um sistema de defesa altamente complexo e eficax, conhecido por sistema imune. Os princípios do sistema imune baseiam-se no reconhecimento e eliminação de antigenos estranhos, notadamente os agentes infecciosos. Dentre os componentes do sistema imune, destracam-se:

- Granulócitos: células originadas a partir de uma sequéncia que se inicia com o mieloblasto e termina com a produção das formas circulantes: neutrófilos (bastonetes e segmentados), cosinófilos e basófilos (Tabela 9.1). A denominação de granulócitos é explicada pela presença de grânulos citoplasmáticos com conteúdo rico em enzimas que auxiliam em uma das principais funções dessa classe de leucócitos, qual seja, a fagocitose. Uma vez dentro dos vasos sanguíneos, metade dos neutrófilos está disposta à margem do endotélio (pod marginal) e a outra parte permanece circulando (pod circulante).
- Linfócitos: após a sua origem a partir de um precursor linfóide comum, os linfócitos seguem linhagens distintas: B, T e NK (natural kiler). O processo maturativo inicial dos linfócitos B e T ocorre na

medula óssea e no timo, respectivamente; já o processo de maturação final ocorre no tecido linfoide secundário, notadamente nos linfonodos. Os linfócitos T são ainda subdivididos em duas subclasses, CD8 e CD4, cuja função depende do reconhecimento de antigenos apresentados por meio de proteínas pertencentes ao complexo maior de histocompatibilidade (MHC) classe I e II, respectivamente (Tabela 9.2).

Tabela 9.1

Características e funções dos três tipos de granulócitos Neutrófilos Circulam par cerca de 12 horas e Quimiotaxia tecidual, fagocitose e migrom para o tecido destruição de micro-organismos Egsinófilos Grânulos com enzimos tóxicos a Fagacitose, liberação de histomina, helmintos reatividade brânavica BasAfiles Possuem receptores para loE: Liberação de mediadores inflamatórios transformação tecidual - mastácitos como histamina e leucotrienos

Forte: Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T).

Tabela 9.2

Principals tipos de linfocitos e suas tunções	
No. of Contract of	The second secon
Linfácitos B	Produção de anticorpos
Linfácitos T CD4	Organização da resposta imune (requer apresentação do antígeno pelo MHC classe II)
Linfócitos T CD8	Citotoxicidade (requer reconhecimento do antígeno apresentado pelo MHC classe I)
Linfócitos natural killer	Destruição de células que não expressam MHC

Forte: Academia de Clência e Tecnologia (ACE1).

• Monócitos: originam-se na medula óssea e permanecem na circulação por 1 a 3 dias, quando migram para dentro do tecido e transformam-se em macrófagos. Os monócitos e macrófagos têm forte ação fagocítica, reconhecendo e removendo antígenos, especialmente aqueles que se encontram ligados a antícorpos e proteínas do complemento. Podem também atuar como célula apresentadora de antígenos ao linfócito T CD4, uma vez que expressam MHC classe II.

 Citocinas: são hormônios proteicos produzidos por uma variedade de células com a função de mediar e regular as respostas imunes e inflamatórias (Tabela 9.3).

Tabela 9.3

THE RESIDENCE	American Control of the Control of t
Interleucinas (IL)	Citocinas produzidas por leucócitos que agem em outros glóbulos brancos
Interferons (IFN)	Interferem na replicação viral e proliferação celular
Fator de necrose tumoral (FNT)	Citocino inflamatória associada principalmente a infecções por Gram-negativos. Também induz lise de células tumarais
Quimiocinas	Citocinas com função quimioatrativa
Fatores de crescimento	Causam diferenciação e proliferação de células-tronco

- Complemento: sistema composto por cerca de 20 proteínas, que segue o padrão de ativação em "cascata" e culmina em três eventos principais:
 - liberação de peptídeos que ativam a inflamação;
 - deposição da proteína C3b que facilita a fagocitose;
 - lesão de membrana resultando em lise celular. Todos esses eventos contribuem significativamente para a defesa contra micro-organismos.

A produção, quantidade e distribuição dos diferentes tipos de leucócitos no sangue periférico são determinadas em grande parte pela atividade do sistema imune. Assim, em condições normais, os valores de referência leucocitários representam, com discretas oscilações, a homeostase da atividade imunológica.

Dessa maneira, a ativação do sistema imune, desencadeada por estímulos antigênicos como, por exemplo, bactérias, vírus e proteínas estranhas, frequentemente altera o número e a distribuição dos leucôcitos, impactando na leucometria e no seu diferencial. Além disso, a intensidade com que a resposta imune é deflagrada pode gerar ou perpetuar um processo inflamatório local ou sistémico.

Fisiologia da resposta imune e do processo inflamatório

Resposta imune

Para efeito didático, a ativação do sistema imune tem sido dividida em duas respostas que se comunicam e agem conjuntamente: a resposta imune natural, que é inata e não se altera com o tempo, e a resposta imune específica, que sofre adaptação e especialização ao longo da vida (Tabela 9.4).

Tabela 9.4

Componentes e características da resposta imune natural e específica		
	Laborator Company	Time and a
Componentes	Fagócitos (neutrófilos, monácitos e macrófagos), citacinas, proteínas do sistema complemento	Linfócitos B (resposta humaral Linfócitos T (resposta celular)
Características	Mais rápida Pouco precisa	Mais demorada Mais específica
	Afeta tecidos normais	Desenvolve memória

Forte: Academia de Cláncia e Tecnologia (AC&T).

O exemplo clássico da atuação do sistema imune são as etapas fisiopatológicas desencadeadas por uma infecção. Após a invasão de micro-organismos, o "primeiro combate" é dado por meio da resposta inata, em que a
ação de fagócitos e mediadores inflamatórios tem o potencial de eliminar
os patógenos estranhos. Quando essa primeira etapa não é bem-sucedida, os
linfócitos são "avisados" do problema por meio de apresentação direta do
antígeno (ou fragmentos do mesmo), ou por meio de hormônios proteicos
denominados de citocinas. Geralmente, os linfócitos ativados por esse mecanismo são linfócitos T da subclasse CD4 – também conhecidos por helper
ou auxiliares que, dependendo do estímulo que recebem, optam por privilegiar uma resposta fundamentada no ataque celular direto (resposta celular
ou Th1) ou focada na produção de anticorpos (resposta humoral ou Th2)
(Tábela 9.5).

A Figura 9.1 ilustra a sequência da ação do sistema imune a partir do combate inicial exercido pelos macrófagos (resposta natural) até a ativação do linfócito T CD4 (resposta específica) que potencializa a ação de fagócitos e coordena o estímulo à produção de anticorpos bem como a ação do complemento.

Principais características das respostas mediadas pelas subséries de linfócitos CD4

lane.	THE	No.	-	mg .
Foco	Resposta imune mediada por células; patógenos intracelulares (p. ex.: vírus)	Resposta imune mediada por anticorpos patógenos extracelulares (p. ex.: parasitos)	Resposta imune mediada por células; patógenos extracelulares (p. ex.: bactérias)	Tolerância imune; regulação da resposta imune
Citocinas envolvidas	IFN-y, IL-2	IL-4 e 5	IL-17, 21 e 22	TGF-b, IL-35 e 10
Célulos-alvo m serem estimuladas	Linfócito T CD8 (citatóxica), macrófagos	Linfócitos B, eosinófilos	Neutrófilos, macráfagos	Linfócitos T
Efeitos colaterais	Reação de hipersensibilidade tardia (ex.: granuloma da tuberculase), doenças autoimunes	Reação de hipersensibilidade imediata (ex.: anafilaxia), reações alérgicas	Autoimunidade (ex.: artrite reumatoide, esclerose múltipla)	**

Tis — listócitos T helper; (TII) — interferos; IL — interferoise; TGF — fator de transformação do creacimento.
Fonte: Academia de Cilácia e Tecnológia (ACET).

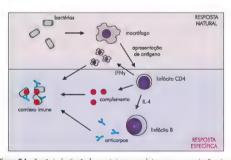


Figura 9.1 ~ Sequência de ativação da resposta imune, com destaque para a comunicação entre as respostas natural e específica e seus componentes.

IFN = interferos; IL = interleutina. Faste: Academia do Ciència e Tocnologio (AC&T).

Desse modo, a capacidade de reconhecimento de antigenos, por meio o proto crucial para a resposta imune ser bem-sucedida. A formação inicial dos receptores de antigeno dos linfócitos B e T ocorre na medula óssea e no timo, respectivamente. Na etapa seguinte de maturação, que ocorre no tecido linfoide secundário, notadamente nos linfonodos, o contato dos antigenos com os linfócitos dellagra novos rearranjos genéticos nessas células que determinarão a especificidade dos seus receptores de antigeno. Além disso, os receptores de antigeno. Além disso, os receptores de antigeno dos linfócitos B, uma vez formados e expressos, podem se desligar da superficie celular, recebendo o nome de anticorpos ou imunoglobulinas.

Processo inflamatório

O processo inflamatório integra a resposta imune à medida que é um dos meios utilizados no combate aos agentes infecciosos. A lesão de tecidos e seus vasos sanguineos adjacentes, que acompanha ou precipita a ocorrência de infecções, representa uma das causas mais frequentes de inflamação. Nesse contexto, a ativação e degranulação dos mastócitos teciduais com liberação de histamina e outras substâncias vasoativas provoca vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. O aumento da permeabilidade vascular é fundamental à medida que possibilita a migração de neutrófilos e monócitos circulantes, além de componentes plasmáticos, para o local da infecção e é também o mecanismo pelo qual a inflamação se manifesta por meio de sinais como rubor, calor, dor e edelma no local da lesão.

A intensidade da resposta inflamatória é regulada pela ação de citocinas que, dependendo do tipo e da quantidade, podem ter efeitos benéficos ou deletérios. Assim, o fator de necrose tumoral, uma importante citocina inflamatória associada a infecções por Gram-negativos, provoca apenas inflamação local quando presente em pequena quantidade, porém pode levar ao choque séptico por diminuição da perfusão tecidual e vasodilatação quando em grande quantidade.

Com a resolução da infecção, o processo inflamatório evolui e a reparação tecidual se inicia com a deposição de fibrina e colágeno no local da lesão.

Avaliação laboratorial dos leucócitos

Citologia

Em condições normais, a análise morfológica permite distinguir os diferentes tipos de leucócitos e, no caso dos granulócitos, as suas diferentes fases de maturação (Tabela 9.6).

Principais características citalógicas dos diferentes tipos de leucócitos

Latine Learning

Mieloblastos



Grandes; citoplasma basofilico com ou sem grânulos; núcleo com cromatina frouxa e nucléolos frequentemente visíveis

Promielácitos



Grandes; numerosos grânulos primários (grandes e escuros) e presenço de zono de Golgi no citoplasma; núcleo no periferio da célulo: pucléola pade ser visivel

Mielácitos



Menores que seus precursores; citoplasma mais claro e com menos gránulos primários; núcleo com maior condensação do cromotina

Metamielócitos



Predomínio de grânulos secundários (pequenos e rosados) no citoplasmo; núcleo achatado apresentando indentação central

Bostonetes



Citaplasma maduro; núcleo alangado e curvo com maior condensação da cromatina

Seamentados



Citaplasma maduro; núcleo segmentado em 2 a 4 lobos com estágio final de condensação da cromatina

Continue...

Principais características citológicas dos diferentes tipos de leucócitos - continuação

_		Experience inchesion
Eosinófilos		Grânulos citoplosmáticos de tonalidade vermelho- alaranjado; núcleo geralmente bilobado
Basófilos		Presenço de gránulos de coloração preto-purpúrea no citoplasma e dificultando a visualização do núcleo
Linfócitos típicos		São pequenos; ciloplasma escasso, claro e agranular; núcleo com cromolina escura e condensada
Linfócitos atípicos		Linfócios ativados; são grandes; clioplasma abundante e de contomo irregular; núcleo com condensação varável da cromotina
Plasmócitos	0	Linfócitos B maduros; citoplasma basofílico com zona de Galgi evidente; núcleo na perileria da célula com cromatina condensado
Monécitos		Sóo grandes; ciloplasmo abundante e claro, podendo ser vacuolitado; núcleo pleamártico e frequentemente iobulado

Forte: Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T).

Em condições normais, os leucócitos que podem ser observados no sangue periférico são os neutrófilos bastonetes e segmentados, eosinófilos, basófilos, linfócitos típicos e atípicos, e monócitos. A Figura 9.2 apresenta um esquema desenvolvido na Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T), que representa a evolução das principais características morfológicas observadas no processo de maturação dos granulócitos.



Figura 9.2 - Característicos morfológicos normais observadas ao longo do processo de maturação dos granulócitos.

MB — mie loblasto; PM — promielócito; MC — mielócito; MM — metamielócito; III — nostrófilo bastonete; Seg — neutrófilo segmentado. Foste: Assdemia de Cièccia e Tecnologia (ACAT).

Imunofenotipagem

A imunofenotipagem é um método muito útil na diferenciação de linhagens e estágios maturativos dos leucócitos, em especial os linifócitos, cujas linhagens não podem ser determinadas por meio da análise citológica. A imunofenotipagem será melhor abordada no Capítulo 12.

Valores de referência

Os valores de referência dos leucócitos no sangue periférico variam em função da idade, mas podem ser também influenciados por outros fatores como sexo, etmia, altitude, gestação, prematuridade, condições socioeconômicas, entre outros (Tabela 9.7). Desse modo, os valores de referência adotados por um determinado laboratório devem, na medida do possível, respeitar a variabilida-

de intra e interpopulacional para aquele local. Vale destacar que os valores de referência são geralmente obtidos separadamente para cada tipo de leucócito, de forma que um paciente poderá apresentar leucocitose quando a maioria dos seus leucócitos estiverem próximos aos limites superiores da normalidade.

Tabela 9.7

Valores de referência dos leucócitos no sangue periférico em função da idade, adotados pelo laboratório do autor

носодтата	7 a 3 anos		4 ti 14 enos		Acting to 14 times	
	-36-		- M	Abe	.56	Abs.
Leucócitos totais		5,0-15,0	-	4,5-13,5	-	4,0-10,0
Bastoneles	1-8	0,04-0,6	0-4	0,0-0,4	0-4	0,0-0,4
Segmentados	20-40	1,5-6,0	35-55	2,0-6,0	36-66	2,0-7,5
Eosinófilos	2-10	0,2-1,0	2-8	0,2-0,8	1-5	0,1-0,5
Basófilos	0-1	0,0-0,1	0-1	0,0-0,1	0-1	0,0-0,1
Linfócitos	40-60	2,0-8,0	30-55	1,5-8,5	25-45	1,5-4,0
Monócitos	4-10	0,2-1,5	4-10	0,2-1,5	2-10	0,2-0,8

Abs = valor absoluto (x 10°/dE).
Forte: Academia de Ciência e Tecnologia (ACET).

Podese deduzir, a partir da representação dos valores de referência, que as absolutas. Independente da padronização quanto à confecção de laudos nos diferentes laboratórios, devese destacar que as alterações absolutas têm maior relevância clínica do que as relativas. A única situação em que a avaliação dos valores relativos adquire maior importância é no desvão à esquerda, especialmente na vigência de leucocitose. Denomina-se desvio à esquerda, especialmente na vigência de leucocitose. Denomina-se desvio à esquerda o aumento do número de precursores granulocíticos (bastonetes, metamielócitos, mielócitos e, por vezes, até promielócitos e mieloblastos) no sangue periférico, pressupondo de forma didática que a linha normal de maturação seja representada da esquerda para a direita. O desvio à esquerda pode ser escalonado, quando o aparecimento dos precursores granulocíticos na circulação respeita a ordem de maturação, fazendo com que a proporção de células maduras seja maior do que a de células jovens, ou não escalonado, quando o, quando o o ardem de maturação não é respeitada.

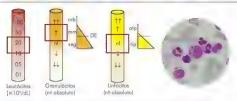
Infecções bacterianas

A fagocitose é o principal mecanismo pelo qual as bactérias são destruídas no organismo, embora a produção de anticorpos contra componentes de sua estru-

tura (ex.; cápsula, exotoxinas) também seja importante e represente a base da major parte das vacinas antibacterianas. Nas infecções bacterianas, as alterações leucocitárias tendem a se correlacionar com as diferentes etapas do processo infeccioso e suas intensidades. Desse modo, na fase inicial da infecção, o processo inflamatório promove o recrutamento de neutrófilos marginados ao endotélio e também uma parte dos circulantes para o local da infecção, podendo causar leucopenia. Com a potencialização e organização da resposta imune - que pode levar horas ou dias para ocorrer -, há repercussão sistêmica com liberação de citocinas que estimulam a produção do setor granulocítico da medula óssea, aumentando o número de neutrófilos maduros, bem como o de formas jovens. na circulação e causando a leucocitose. A intensidade da neutrofilia depende de fatores como a virulência da bactéria, idade e estado de saúde do indivíduo. Assim, crianças parecem apresentar neutrofilias mais intensas que adultos, ao passo que idosos, desnutridos e imunocomprometidos podem apresentar resposta branda ou fraca perante a mesma infecção. Dentre as bactérias, os cocos Gram-positivos são os que mais causam neutrofilia.

No leucograma, portanto, é frequente o achado de leucocitose com neutrofilia presença de desvio à esquerda, geralmente escalonado. Nos casos leves, o o
desvio pode se limitar ao aumento do número de bastonetes, enquanto nos casos
graves é possível a presença de promielócitos e mieloblastos circulantes. Em alqumas ocasiões, a resposta imune é tão exacerbada que a leucomeria atinge núvels
geralmente observados apenas em processos leucêmicos, dai o nome de "reação leucemoide". Nas infecções bacterianas, a análise morfológica dos neurófilos usualmente revela a presença de granulações "tóxicas", que são, na verdade,
grânulos primários remanescentes nas formas maduras devido à hipersolicitação
medular. Nas infecções graves e prolongadas podese notar ainda a presença de
acucolização citoplasmática nos neutrófilos e, por vezes, inclusões arroxecadas denominadas de corpos de Dôhle na borda do citoplasma, indicando liquefação do
retículo endoplasmático. Nas infecções bacterianas, a contagem de linfócitos é
muito variável, mas pode haver aumento do número de linfócitos atépica.



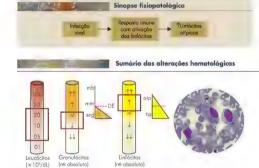


mb = mielablesto; mm = metamiolócito; sug = sugmentada; DE = desvio à exquerdo; atp = liefócitos atipicas; tip = liefócitos tipicas.

Remoglobino	Normal
Plaquetometria	Normal au diminuida
Desvio à esquerda	Presente; geralmente escalonado
Citologia	Granulações tóxicos e vacualização citoplasmática nos neutrófilos; acasionalmente há presença de carpos de Döhle

Infecções virais

Ao contrário das bactérias, os vírus não têm parede celular, nem atividade metabólica independente, de modo que utilizam células hospedeiras para se replicarem. O interferon é a principal citocina que confere proteção inicial às infecções virais, e os anticorpos são importantes na prevenção da invasão e disseminação dos vírus na corrente sanguínea. Já os linfócitos citotóxicos (CD8) e natural killer são os responsáveis pela destruição de células infectadas, impedindo o alastramento dos vírus de uma célula para outra. Dessa forma, a linfocitose com aumento do número de linfócitos atípicos (ou ativados) é frequente nas infecções virais. Alguns vírus estão associados com determinadas síndromes hematológicas, como o vírus Eostein Barr, causador da mononucleose infecciosa, que além da repercussão laboratorial característica com número elevado de linfócitos atípicos, causa também adenomegalias (principalmente na região cervical), além de hepatoesplenomegalia. Tais alterações clínicas são também frequentes na toxoplasmose e na infecção pelo citomegalovírus. Já o vírus da dengue deflagra doença febril aguda, associada à mialgia e cefaleia retrorbitária intensas, sendo que nos casos graves, há associação entre vasculite e plaquetopenia, configurando a febre hemorrágica da dengue. De maior importância, o vírus HIV impacta nas contagens sanguineas pela infecção e destruição dos linfócitos T CD4 e, por vezes, infectam também precursores hematológicos levando ao quadro de pancitopenia. Laboratorialmente, além da linfocitose, não é raro observar muleaux eritrocitário e plaquetopenia na fase aguda das infecções virais; me determinados casos é possível a ocorrência de leucopenia e, em outros, neutrofilia com desvio à esquerda. A análise citológica revela aumento significativo de linfócitos atipicos (> 5% da fórmula leucocitária) que são, na verdade, linfócitos ativados pela resposta imune, com as seguintes características morfológicas: tamanho aumentado, citoplasma abundante e de contorno irregular, núcleo com condensação variável da cromatina, podendo ocasionalmente apresentar nucleólos.

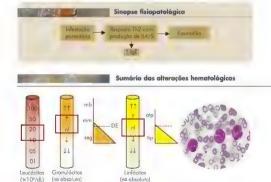


mb = mieloblasto: mm = metamielócito: seg = seamentado: DE = decrio à exprendo; ata = linfócitos atipicos: tip = linfócitos tipicos:

niemoglobina	Normal
Plaquetometria	Normal au diminuida
Desvio à esquerda	Incomum
Citologia	Linfócitos otípicos em número aumentado

Parasitoses

As parasitoses, especialmente as intestinais, constituem um importante problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, associando-se com quadros de diarreja crônica e desnutrição, principalmente em crianças e joyens. Essas infecções geralmente contam com a participação de vetores ou ingestão de alimentos contaminados com ovos, larvas ou cistos, e apresentam ciclos vitais complexos, com modelos migratórios que ocasionam a passagem ou instalação do parasito em determinados órgãos (ex.: pulmão, figado). Algumas das principais características que as parasitoses têm em comum são a cosinofilia e o aumento das concentrações de IgE. Isso ocorre porque a infestação parasitária causa forte estimulação dos linfócitos T CD4 da subclasse Th2, que produzem certas citocinas, notadamente as interleucinas 4 e 5, as quais induzem a produção de IgE pelos linfócitos B, além de promover a proliferação e ativação dos eosinófilos, que são células com toxicidade potente a helmintos. Nessas situações o hemograma revela leucocitose de intensidade variável com eosinofilia relativa e absoluta. É comum a observação de anemia ferropriva associada ao quadro. especialmente em crianças. Em virtude da forte associação entre eosinofilia e parasitose, alguns médicos recomendam a utilização de antiparasitários de forma empírica em pacientes assintomáticos com eosinofilia persistente.



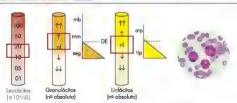
Memoglobina	Normal ou diminuída (anemia ferropriva)
Plaquetometría	Normal
Desvio à esquerda	Incomum
Citologia.	Aumento do número de eosinófilos maduros

Processos alérgicos

A reação alérgica é, na verdade, uma faceta indesejável da resposta imune, deflagrada por partículas antigénicas denominadas de alérgenos. O mecanismo desas reação se manifesta por inflamação aguda desencadeada pela ligação da IgE a receptores específicos presentes na superfície dos mastócitos teciduais, provocando sua degranulação com liberação de mediadores inflamatórios potentes, como a histamina. A ação local desses mediadores consiste em uma vasodilatação com edema, vermelhidão e dor ou prurido. No entanto, a repercussão sistémica pode causar anaflaxia, uma reação perigosa que cursa com broncoespasmo, mahes cutâneos, edema de glote e, por vezes, choque. A ativação da resposta imune e a degranulação mastocitária são os prováveis mecanismos responsáveis pela eosinofila frequentemente observada nos processos alérgicos.



Sumário das alterações hematológicas



mb = mieloblasio; mm = metamielécilo; sag = segmentade; DE = desvio à esquerda; atp = llarfécilos atipicos; (fp = llarfécilos tipicas.

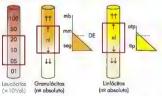
Memoglobina	Nomal
Plaquetometria	Nomol
Desvio à esquerda	Ausente
Citologia	Aumento do número de eosinófilos maduros

Processos inflamatórios agudos

O processo inflamatório agudo é geralmente o denominador comum resultante da resposta imune associada às infecções bacterianas, virais, fúngicas, parasitárias e processos alérgicos, além de acompanhar também traumas e lesões teciduais. Essa grande diversidade de situações em suas diferentes intensidades repercute de forma muito variada no sangue periférico, como já abordado em outros tópicos deste capítulo. Dentre as alterações possíveis no hemograma, destacam-se as leucocitoses e leucopenias de leve a moderada intensidade, em que o predomínio celular depende da etiologia do processo. A plaquetometria pode estar normal ou reduzida, e o eritrograma frequentemente não se altera. É importante destacar também que uma das principais causas de leucopenia em nosso meio é o uso (e abuso) de anti-inflamatórios não esteroidais.



Sumário das alterações hematológicas

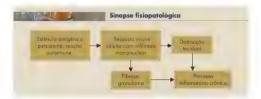


mb = mieloblasto; mm = metomielócito; sog = segmentodo; DE = dervio à esquendo; atp = lielócitos atipicos; tip = lielócitos típicos.

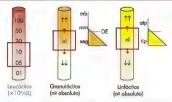
Hemoglobina	Nomal
Plaquetometría	Normal ou diminuída
Desvio à esquerda	Ausente ou presente (infecção bacteriana)
Sitologia	Varia em função da etiologia

Processos inflamatórios crônicos

Os principais mecanismos responsáveis pela instalação de um processo inflamatório crônico são inflamação aguda persistente devido à incapacidade do organismo em eliminar certos patógenos (ex.: tuberculose, úlceras), persistência de corpos estranhos e reações autoimunes (ex.; artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico). Essa fase da inflamação é mediada principalmente pela resposta imune celular e caracteriza-se pelo predomínio de células mononucleares (linfócitos, monócitos e macrófagos) no local da inflamação. Dentre as complicações associadas ao processo inflamatório crônico, destacam-se a lesão tecidual e as tentativas de reparo por meio de fibrose e angiogênese; por vezes, o aglomerado de macrófagos em torno de patógenos não degradáveis forma uma estrutura denominada de granuloma, comum na tuberculose. Na inflamação crônica os sintomas não são tão exacerbados quanto nos episódios agudos, embora sejam insidiosos e persistentes. Da mesma forma, geralmente não há alterações significativas no hemograma, embora possa ocorrer leucocitose ou leucopenia, além de alterações específicas como monocitose na tuberculose e eosinofilia na artrite reumatoide e no lúpus.



Sumário das alterações hematológicas



mb = mielablasto; mm = metamielácito; sug = sugmentado; DE = desvio à esquerde; etp = liefácitas atépicas; tip = liefácitos tépicas.

Remoglabina	Normal au diminuída (anemia de doença crônica)
Plaquetometria	Normal, diminuída ou aumentada (lesão tecidual)
Desvio à esquerdo	Ausente ou presente (infecção bacteriana)
Sitologia	Varia em função da etiologia

CAPÍTULO 10

Alterações fisiológicas e medicamentos

Introdução

Muitas vezes, determinadas alterações laboratoriais não resultam de doenças, mas sim de alterações fisiológicas ou do uso de certas medicações.

Assim, oscilações no hemograma podem decorrer de modificações fisiológicas induzidas pela atividade fisica, gestação ou do metabolismo do recém-nascido, entre outros. Essas alterações representam adaptações do metabolismo basal e da atividade imunológica, geralmente temporárias, e necessárias a cada uma dessas situações.

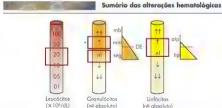
Do mesmo modo, medicações utilizadas no tratamento de expressiva variedade de doenças podem apresentar, como efeito colateral, toxicidade hematológica. Nesses casos, a continuidade ou suspensão do tratamento dependerá da intensidade dessa toxicidade e do risco que ela representa para o paciente. Há ainda uma classe de drogas utilizadas para induzir a produção de células sungúneas, como é o caso dos fatores de crescimento, notadamente a eritropoietina e o fator de crescimento de colônias de granulócitos, em que as alterações laboratoriais observadas geralmente representam o efeito terapédutico da droga gradmente representam o efeito terapédutico da droga

Essas situações devem, portanto, ser lembradas por médicos e profissionais de laboratório como parte do diagnóstico diferencial da maioria das alterações laboratoriais. Isso significa também que para evitar interpretações equivocadas seria importante estabelecer valores de referência adaptados para determinadas condições especiais (ex.: gestantes, recém-nascidos).

Recém-nascidos

Os primeiros dias e semanas de vida extrauterina são acompanhados por alteracões fisiológicas dos parâmetros hematológicos. Na série branca, há um pico de leucocitose após 12 horas do pascimento (variando de 10 a 40 × 106/dL), com predomínio de neutrófilos, que podem perfazer até 60% da contagem diferencial de leucócitos. Nessa fase, pode haver inclusive desvio à esquerda. A partir daí e até o 3º dia de vida, a leucometria diminui paulatinamente a níveis inferiores aos do nascimento e o desvio à esquerda diminui ou desaparece. Ao final da primeira semana de vida, o número de neutrófilos já é inferior ao de linfócitos. Vale ressaltar que a morfologia linfocitária normal na infância, em especial a do recém-nascido, é diferente daquela do adulto, devido à presença de precursores linfoides B e T. Outro fator importante e comum nesse contexto é a presenca de eritroblastos circulantes. especialmente na primeira semana de vida; em média são observados 3 a 10 eritroblastos para cada 100 leucócitos contados no RN a termo, porém o número pode ser maior nas primeiras 24 horas de vida. Nos recém-nascidos prematuros, as alterações nas séries vermelha e brança tendem a ser mais pronunciadas, com maior número de eritroblastos e precursores granulocíticos na circulação sanguínea.





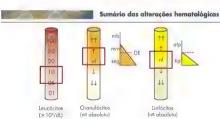
mb = mialablesto; mm = matanisééctirs; sog = sagmentado; DE = dessés à esquerde; atp = liaféctira atépicos; tip = liaféctira tépicos.
*Primairas 12 horas de vida.

Memoglobina	Normal
Plaquetometría	Normal
Desvio à esquerda	Presente nos primeiros dios de vido
Citologia	Linfócitos "atípicos", entroblastos circulantes

Gestação

Na gestação, além das alterações na série vermelha (ver capítulo 8, tópico 'Anemia na gestação'), há também aumento discreto a moderado nas contagens de leucócitos, neutrófilos e monócitos, especialmente no 2 e 3' trimestres. Boa parte da neutrofilia observada em gestantes decorre da mobilização dos neutrófilos do pod marginal para o pool circulante. Além disso, pode ocorrer desvio à esquerda e granulações tóxicas nos neutrófilos, geralmente com intensidade menor do que a observada na vigência de quadros infecciosos. Vale ressaltar que durante ou logo após o parto pode haver exacerbação da leucocitose.



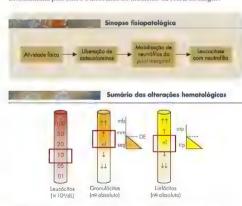


mb = mieloblizato; mm = meterniolócito; seg = segmentade; DE = desvio à esquarde; atp = liafócitos atipicos; tip = liafócitos tipicos.

Memoglobino	Normal ou diminuída
Plaquetometria	Normal ou diminuída
Desvio à esquerda	Presente (ocasionalmente)
Citologia	Neutrófilos com granulações tóxicas

Atividade física

Uma das principais causas de neutrofilia fisiológica é a atividade física. O mecanismo responsível por essa alteração é a liberação de catecolaminas durante o exercício, que mobilizam os neutrófilos marginais para o pool circulante, o que é por vezes denominado de pseudoneutrofilia. Nesses casos, a neutrofilia é geralmente transitória, persistindo por algumas horas, e não costuma ser acompanhada pelo aumento de precursores granulocíticos. No entanto, quando o exercício físico é intenso e prolongado, pode haver desvio à esquerda, indicando que além da redistribuição de neutrófilos dentro do vaso, há também liberação pela medula óseca. É importante ressaltar que em crianças, a neutrofilia fisiológica pode ser desencadeada pelo choro e ansiecade no momento da coleta de sangue.

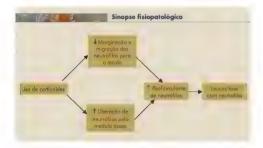


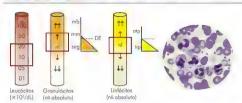
mb = mieloblacto: mm = melomielácito: son = sonmentodo: DE = denvio à assurerdo: eta = l'adécitos atinicos: tio = liafácitos tinicos.

Hemoglobina	Normal
Plaquetometria	Nomai
Desvio à esquerda	Ausente
Otologia	Sem alterações significativas

Corticoides

Dentre os efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios decorrentes do uso de corticoides, estão a inibição da adesão dos neutrófilos ao endotélio vascular e da sua migração para os tecidos. Esses fatos, aliados ao aumento da liberação medular de neutrófilos, favorecem o pod circulante dessas células, justificando a leucocitose com neutrofilia frequentemente observada no sangue periférico dos pacientes. O aumento do número de leucócitos, cuja contagem pode ultrapassar 20 x 10%/d.L. iniciase após algumas horas da administração oradovenosa ou depois de um dia de administração orado realmente monecticos absolute.





mb = mieloblasto; mm = metamielócito; seg = segmentodo; DE = desvia à esquerdo; otp = l'infócitos etipicos; tip = l'infócitos típicos.

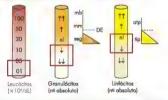
memoglobina	Normal
Plaquetometria	Normal
Desvio à esquerda	Ausente na maioria dos casos
Citologia	Sem alterações significativas

Anti-inflamatórios e antibióticos

O uso (e abuso) de determinadas medicações, notadamente os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE; ex.: ácido acetilsalicífico, dipirona, diclofenaco,
acetaminofen, indometacina), são causas frequentes de leucopenia na população geral. Além dos anti-inflamatórios, vários antibióticos (ex.: cloranfenicol, penicilina, cefalosporinas, sulfonamidas) também podem ocasionalmente
apresentar o efeito colateral de leucopenia. Nesses casos, a leucopenia geralmente resulta da redução do número de neutrófilos, mas nos casos graves
pode haver redução de outros tipos de leucócitos. Os mecanismos responsáveis por tais alterações incluem reações imunológicas contra os leucócitos e
supressão da produção dessas células pela medula óssea. Em geral, a toxicidade hematológica é leve e temporária, e não há necessidade de descontinuar a
medicação. Entretanto, nos casos graves, o tratamento deve ser interrompido
devido ao risco de agranulocitose, caracterizada por neutropenia grave (< 0,5
x 10º/dL), formação de úlceras na mucosa oral, febre, prostração e risco de
choque séptico e de óbito.



Sumário das alterações hematológicas



mb = mieloblasto; mm = metansialócito; seg = segmentudo; DE = desvio à asquerde; atp = linfócitos atípicos; tip = linfócitos túpicos.

Hemoglabina	Normal	
Plaquetometria	Normal ou diminuída	
Desvio à esquerdo	Ausente	
Citologic	Sem alterações significativas	

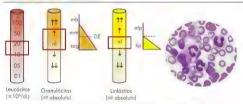
Fator de crescimento de colônia de granulócitos (G-CSF)

Inicialmente descobertos como hormónios secretados por diferentes tecidos com a finalidade de estimular a medula óssea, os fatores de crescimento de colónia de granulócitos (exx. filigrastima, lenograstima, molgramostima) passaram a ser produzidos por meio de tecnologia recombinante de DNA e utilizados no tratamento de determinados quadros de aplasia. Seu principal efeito consiste no estímulo da série granulocítica medular, com consequente produção e liberação de granulócitos jovens e maduros no sangue periférico. Desse modo, as neutropenias

graves e prolongadas, secundárias a tratamento quimioterápico e transplante de medula óssea, bem como as observadas em outras situações de falência medular (ex: anemia apfásica, síndrome mielodisplásica), representam as principasi indicações de tratamento com esse medicamento. Além disso, uma situação cada vez mais frequente é uso de G-CSF em doadores de medula óssea, com o objetivo de mobilizar grande quantidade de células progenitoras hematopoiéticas para o sangue periférico, possibilitando a coleta para uso posterior em transplante autólogo ou alogênico. No hemograma, a utilização de G-CSF repercute em leucocitose de discreta a moderada intensidade, com neutrofilia frequentemente acompanhada de desvio à esquerda e granulações tóxicas.



Sumário das alterações hematológicas



mb = mielablusto; mm = metamielácito; seg = segmentado; DE = desvio à esquerdo; atp = l'infácitos atipicos; tip = l'infácitos tipicos.

Hemoglobino	Nomal
Plaquetometria	Nomal
Desvio à esquerda	Presente
Thologin	Presença de precursores granulacíticos e granulações tóxicas

CAPÍTULO 11

Anomalias hereditárias dos leucócitos

Introdução

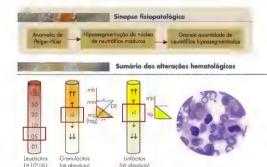
As anomalias hereditárias dos leucícitos compreendem um grupo de condições relativamente raras, geralmente associadas a alterações morfológicas e, por vezes, funcionais em um ou mais tipos de leucícitos circulantes. Embora nem sempre exista relevância clínica nessas anomalias hereditárias, o diagnóstico correto é fundamenta à medida que permite sua distinção de quadros reacionais comuns e também de certas neoplasias que podem apresentar-se de forma similar na análise citológica.

As alterações morfológicas associadas às principais anomalias leucocitárias hereditárias podem ser notadas no citoplasma ou no núcleo:

- Alteração citoplasmática: anomalia de May-Hegglin, anomalia de Alder-Reilly, síndrome de Chédiak-Higashi.
- · Alteração nuclear: anomalia de Pelger-Hüet.
- É importante ressaltar que, apesar de sua baixa frequência na população, as anomalias hereditárias dos leucócitos devem ser de domínio dos profissionais de laboratório, uma vez que o diagnóstico é citológico e geralmente acidental na maioria dos casos.

Anomalia de Pelger-Hüet

Esta é uma anomalia benigna dos neutrófilos, com padrão de herança autossômico dominante e incidência variando de um caso para 1,000 indivíduos a um caso para 10 mil. Sua principal característica laboratorial é a hipossegmentação do núcleo da maior parte dos neutrófilos maduros. Nos heterozigotos, o núcleo se apresenta tipicamente com dois lobos simétricos e arredondados, conectados por um ligamento estreito e assemelhando--se, portanto, a um par de óculos ou halteres; são raros os neutrófilos com núcleo apresentando três ou mais lobos. Nos homozigotos, o núcleo dos neutrófilos não se segmenta, permanecendo oval ou arredondado. Para observadores menos experientes, é comum a identificação equivocada de um neutrófilo hipossegmentado como bastonete ou metamielócito, resultando em uma contagem diferencial curiosa e incompatível com a realidade (ex.: 50% de neutrófilos bastonetes e 5% de neutrófilos segmentados). Nesses casos a análise cuidadosa da cromatina permite a diferenciação entre as formas precursoras dos granulócitos e os neutrófilos hipossegmentados, uma vez que nestes a cromatina encontra-se condensada e compactada, indicando que a célula está completamente madura. O diagnóstico é, portanto, citológico, e evita interpretações errôneas, bem como a realização de exames e investigações desnecessárias. Neutrófilos hipossegmentados não são exclusividade dessa anomalia, podendo ser observados como sinal de displasia em outras situações (ex.: síndrome mielodisplásica); a diferença é que na anomalia hereditária a quantidade dessas células é consideravelmente maior, a leucometria é normal e não há outras alterações que sugiram disfunção medular.



mb — mieloblesto; mm — metomielócito; seg — segmentodo; leg — neutofilio hipossegmantendo DE — desreto à esquardo; etp — linfócitos etipicos; Tip — linfócitos tipicos.

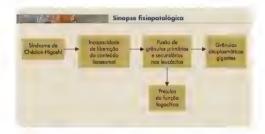
^{*} Identificação equirocada dos neutráfilos hipossegmentados, resultando em desvio à esquenta incompatível (linha tracejada).

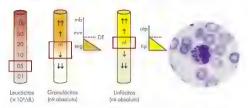
^{**} Diferencial counts considerando neutrófilos bipossegmantados como cilulas moderas.

Hemoglobina	Normal
Plaquetometría	Normal
Desvio à esquerda	Ausente (pode estar "presente" quando a identificação é equivocada)
Citologia	Grande quantidade de neutrófilos maduros com núcleo hipossegmentado (arredandados, alongados ou em forma de halteres)

Síndrome de Chédiak-Higashi

Com padrão de herança autossômico recessivo, essa anomalia incapacita a liberação do conteúdo lisossomal, notadamente dos fagócitos, causando a fusão de grânulos primários entre si e com grânulos secundarios, prejudicando a função fagocítica. A repercussão citológica desse fenômeno é a presença de grânulos gigantes e de coloração variável do cinza ao vermelho no citoplasma dos granulócitos, monócitos e linfócitos. Ao contrário da maioria das anomalias hereditárias dos leucócitos, o quadro clínico na sindrome de Chédial-Higashi é exuberante, e consiste em albinismo parcial, alta susceibilidade a infecções, tendências hemorrágicas e, nos estágios mais avançados, hepatoesplenomegalia, insuficiência hepática, linfadenopatia e neuropatia. No hemograma, é frequente o aoarceimento de anemia, neutropenia e plaquetopenia.





mb = mielablasto; mm = metamielócito; seg = segmentado; DE = desvia à esquerda; asp = l'inféctos atipicos; tip = l'inféctos típicos.

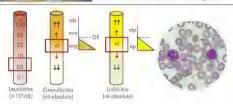
Hemoglobina	Diminuída
Plaquetometrio	Diminulda
Desvio à esquerda	Ausente
Citologia	Presença de grânulos gigantes e de coloração variável do cinza ao vermelho no citaplasma dos granulócitos, monócitos e linlócitos

Anomalia de Alder-Reilly

Essa anomalia, com padrão de herança autossómico recessivo, caracteriza-se pela presença de grânulos grandes e abundantes, basofílicos ou violáceos, no citoplasma dos granulos itos. Exceto pelo tamanho dos grânulos, a disposição dos mesmos assemelha-se à de granulações tóxicas grosseiras. Essas inclusões, que aparentemente não afetam a função celular, representam depósitos de muco-polissacarideos parcialmente degradados dentro dos lisossomos. Nos indivíduos que expressam a anomalia de forna incompleta, as granulações podem estar ausentes no sangue periférico; já naqueles que a expressam de forma completa, os grânulos podem ser observados em todos os granulócitos e em alguns linfócitos (células de Gasser) e monócitos. A anomalia de Alder-Reilly também é descrita em associação com doenças de acúmulo, como as mucopolissacaridoses e a doença de Tay-Sacks.



Sumário das alterações hematológicas

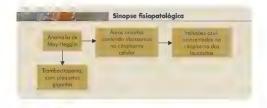


mb = mieloblasto; mm = metamiolócito; seg = segmentado; DE = decrio à esquarde; etp = Helócites atipicos; tip = Uniócitos tipicos.

ı	Flemoglabina	Normal
j	Plaquetometria	Normal
Į	Desvio à esquerda	Ausente
	Citologia	Presença de grânulos grandes, basofilicos ou violáceos, no citoplasma dos leucócitos, natadamente dos granulócitos

Anomalia de May-Hegglin

Tratase de uma sindrome rara caracterizada por trombocitopenia de variável intensidade, presença de plaquetas gigantes e inclusões azuis-acinzentadas no citoplasma dos granulócitos e dos monócitos. Essas inclusões representam áreas amorfas do citoplasma contendo estruturas relacionadas com os ribossomos. Nos neutrófilos, elsa assemelhamse aos corpos de Dóhle, porém são maiores, coram-se mais intensamente e podem ser encontradas em todos os tipos de leucócitos. O padrão de herança é autossômico dominante e a maioria dos portadores é assintomática.





mb = mielablasto; mm = metamialácito; seg = segmentedo; DE = desvio à esquerda; atp = l'infécitos atípicos; fip = l'infécitos típicos.

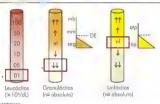
Memoglobino	Normal
Plaquetometria	Diminuldo
Desvio à esquerda	Ausente
Citologia	Presenço de inclusões azuis-acinzentadas no citaplasma de neutrófilos e monácitos; presença de plaquetas gigantes

Neutropenia cíclica benigna

Essa é uma rara alteração hematológica, de herança autossômica dominante, caracterizada por episódios recorrentes de neutropenia grave (< 0,2 x 10⁴/dL), difecras orais, infecções e febre, que dutam ecra de três a seis dias e ocorrem em intervalos regulares, a cada três semanas. Na maioria dos casos, a alteração é atribuída a uma mutação no gene de uma enzima presente nos grânulos puráriso dos neutrófios, a elastase neutrofilica (ELA-2), o que parece acelerar o processo de apoptose dos precursores granulocíticos. Assim, durante a neutropenía, observam-se poucos neutrófilos maduros na medula óssea e no sangue periférico, sendo que no período de recuperação, há normalização do quadro. O tratamento inclui a utilização de fatores de crescimento de colônias de granulócitos (C-CSF).



Sumário das alterações hematológicas



^{*} Durante as aplaádios de neutropasia.

mb = mieloblasto; mm = metamielócito; seg = segmentado; DE = desvio à segmenta; atp = limiócitos atipicos; tip = limiócitos tipicos.

Hemoglobina	Normal
Plaquetometrios	Normal
Desvio à esquerda.	Ausente
Citologia	Sem alterações significativas



CAPÍTULO 12

Leucemias

Introdução

As leucemias resultam de mutações únicas ou míltiplas em uma única célula-tronco, que resultam na hiperexpressão de um oncogene ou na inibição de um gene supressor do câncer. Esse fenômeno causa a proliferação desenfreada da célula-tronco afetada, resultando na formação de um clone de células leucêmicas.

Dessa forma, as leucemias representam um grupo heterogêneo de neoplasias hematológicas resultantes da proliferação descontrolada de precursores hematopoiéticos, e caracterizadas, em geral, pela presença de leucoritose acentuada no sangue periférico. Há vários tipos de leucemias e cada qual apresenta etiologia, repercussão laboratorial, curso clínico e prognóstico distintos. Assim, o diagnóstico correto entre os diferentes tipos de leucemia é fundamental para definir o melhor tratamento para cada paciente.

Embora a maioria das leucemias não tenha causa definida, há fatores predisponentes como exposição à radiação ionizante, tratamento quimioterápico prévio, exposição ocupacional (ex.: benzeno), doenças genéticas (ex.: síndrome de Down), síndromes mielodisplásicas e doenças mieloproliferativas.

Fisiopatologia e classificação

As leucemias são habitualmente classificadas em agudas e crónicas em função do tempo de evolução, e em mieloides ou linfoides dependendo da sua linhagem de origem.

As leucemias agudas são mais agressivas, com tempo de instalação curto (dias a semanas), ese caracterizam pelo predomínio de blastos no sangue periférico e na medula óssea, pois apesar da alta taxa de proliferação celular, a célula leucémica perde a capacidade de diferenciação. Já nas leucemias crônicas, a instalação é mais insidiosa (meses a anos) e as células leucêmicas agregam à hiperproliferação uma certa capacidade de diferenciação celular, que geralmente é anenas morfológica e não funcional.

Em geral, as leucemias agudas representam uma situação de utgência diagnósica devido ao alto risco de mortalidade, quando não detectadas e tratadas precocemente. Nesses casos, o quadro clínico decorre da insuficiencia da mediula óssea
devido à infiltração da mesma por células leucémicas, destacando-se o causaço (anemão, o risco de infeccões graves (neutropena) e de sangramentos (plaquetopenia).
Por outro lado, nas leucemias crônicas, os sintomas tendem a aparecer tardiamente,
de modo que, com frequência, o diagnósico é feito de maneira acidental e sem suspeita médica por meio de debasda, exames ocupacionais, préoperatiónos, etc.

A primeira classificação mundialmente reconhecida – e ainda utilizada até hoje – para as leucenias foi elaborada na década de 70 por pesquisadores franceses, americanos e britânicos (grupo FAB), e baseava-se exclusivamente em critérios morfológicos e citoquímicos, A Tabela 12.1 mostra a classificação FAB para leucemia mieloide aguda, com oito subtipos determinados pela linha-

Tabela 12.1

Classificação FAB das leucemias mieloidas agudas (LMA)* MO LMA com diferenciação mínimo ILMA sem maluração M2 LMA com aduração* M3 Leucemia promielocítico aguda* M4 Leucemia mielomanocítica aguda. (M4 Eo - com eosinolítia*) M5 Leucemia manoblástico aguda (M5a) au leucemia monocítico aguda (M5b) M6 Eritroleucemia M7 Leucemia manocarácifica aguda.

*Pela dissificação FAB sertaus necesários - 30% de mieloblastos no medula ássoa para confirmação diagnóstica. 'alterações citagenéticas recorrentes: LINA M2 - 1(5;21); LINA M43 - 1(15;17); LINA M450 - inv(16).

Forte: Bennett Mt, Catorsky D, Deviel MT, et al. Proposals for the classification of the norte leukamaios. Franch-Assertan-British (FAB) co-operative group. Br J Hoematol. 1974;33(4):451-8.

gem da qual a célula leucêmica deriva e seu grau de maturação, valendo-se da citologia da medula óssea e do sangue periférico.

Recentemente, a OMS refez a classificação das neoplasias hematológicas incorporando, além da morfologia, características com relevância clínica e biológica comprovadas como, por exemplo, alterações genéticas e imunofenotínicas. Essa nova classificação está em concordância com a tendência atual de se reconhecer cada tipo de leucemia como entidades distintas quanto à fisionatologia, aspectos laboratoriais e clínicos, e tratamento, Assim, a leucemia mieloide crônica foi alocada no grupo das neoplasias mieloproliferativas, juntamente com Policitemia Vera, Trombocitemia Essencial e Mielofibrose primária, pois são doenças que compartilham características genéticas e fisiopatológicas. Seguindo o mesmo princípio, observa-se a inclusão das leucemias linfoides agudas e crônicas na extensa classificação das neoplasias de origem linfoide, iuntamente com os linfomas. A exceção cabe às leucemias mieloides agudas, que apresentam classificação própria (Tabela 12.2).

Tabela 12.2

Walter State of the Control of the C	Commence of the Commence of th
Leucemia mieloide crânica	Doenças mieloproliferativas crônicas
Leucemia linfoide crónica	Neoplasias de origem linfoide II
Leucemia linfoide aguda	Neoplasias de origem linfoide II e T
Leucemia mieloide aguda (subtipas)*:	
LMA com anormalidades citagenéticas recorrentes**	
LMA com alterações relacionadas com mielodisplasia	
LMA relacionado com terapia	
LMA não classificado em outros grupos	
LMA cam linhagem ambígua Pelo classificação atual da OMS são necessários ³ 20% de mieloblastos na medula	ássea paza confirmação diagnástica.

** 1(8;21) (AML1-ETO), Inv(16) (CBFB-MYHF1), 1(15;17) (PML-RAIXA), anormalidades 11g23 (gene MLL).

Faste: Swerdlow SH, Compo E, Horris NL, Joille ES, Ptieri SA, Stela NL et al. WHO Classification of Yumours of Hometopoietic and Israelold Tissues, 4th ed, World Heelth Organization: 2008. at 441.

Quanto ao tratamento, de maneira geral, a rápida velocidade de proliferação celular que acompanha e confere o caráter agressivo das leucemias agudas, também as tornam mais vulneráveis à ação dos quimioterápicos, o que possibilita a cura em boa parte dos casos. Já nas leucemias crônicas, o ritmo de proliferação celular mais lento diminui a suscetibilidade das células à ação dos quimioterápicos, reduzindo as possibilidades de cura, e fazendo com que o objetivo terapêutico seja mais focado no controle da doenca.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial das leucemias varia na sua complexidade, tendo em geral como base a análise morfológica do sangue e da medula óssea, a partir das quais se averigna a necessidade de realização de outros testes específicos para confirmar. e detalhar o diagnóstico, ou até mesmo para definir o prognóstico da doenca.

Hemograma: o hemograma é fundamental nesse contexto, pois é por meio dele que se faz a suspeita inicial de uma leucemia. A interpretação cuidadosa e a análise citológica minuciosa do esfregaco do sangue periférico por um examinador experiente, embora não permitam a conclusão do diagnóstico, geralmente fortalecem uma suspeita específica, sinalizando com major clareza os próximos testes necessários para a confirmação de um determinado tipo de leucemia. Em geral, o hemograma nas leucemias agudas revela leucocitose acentuada com franco predomínio de blastos, associados à presenca de anemia normocítica e normocrômica e plaquetopenia significativa. Nas leucemias crônicas, há leucocitose com grande número de células aparentemente diferenciadas, e a anemia e a plaquetopenia, quando presentes, tendem a ser de menor intensidade (Tabela 12.3). Nesse contexto, o principal desafio da análise morfológica é sem dúvida a distinção entre mieloblastos e linfoblastos.

Mieloblastos: células grandes com alta relação nucleocitoplasmática, apresentando núcleo com cromatina frouxa e nucléolos geralmente proeminentes, além de citoplasma basofílico, com granulação variável e, por vezes, exibindo estruturas típicas dessas células denominadas de bastonetes de Auer. Vale ressaltar que alguns micloblastos podem apresentar um certo grau de condensação da cromatina. A ausência de granulação citoplasmática define o mieloblasto agranular (anteriormente denominado tipo I), e a presença de grânulos, o mieloblasto granular (englobando os mieloblastos previamente denominados de tipo II e III) (Figura 12.1).

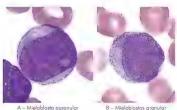


Figura 12.1 - Marfologia dos mieloblastos. Fonte: Academia de Ciéncia e Tecnologia (ACAT).

Linfoblastos: semelhantes aos mieloblastos, porém frequentemente menores, com citoplasma escasso e agranular, podendo demonstrar algum grau de condensação cromatínica. Do ponto de vista morfológico, os linfoblastos podem ser subclassificados em L1, L2 e L3 (Figura 12.2).

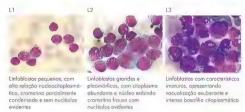


Figura 12.2 - Classificação morfológica dos linfoblastos. Fonte: Academia de Ciência e Tecnologia (ACAT).

Assim, do ponto de vista morfológico, a distinção entre mieloblastos e linfoblastos é facilitada pela presenca de granulação citoplasmática e bastonetes de Auer: na ausência desses detalhes morfológicos, a confirmação citológica pode ser extremamente dificil ou mesmo impossível (Figura 12.3).

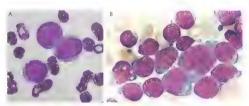


Figura 12.3 - Morfologia de blastos no sangue periférico. (A) Três mieloblastos com núcleo exibindo cromatina frouxa e nucléolos evidentes, além de basofilia citoplasmática, com bastonetes de Auer presentes em duas células. (B) Linfoblastas de tamanho aumentado e com morfologia heterogênea. Foste: Academia da Ciência e Tecnologia (ACAT).

Mielograma: tem grande importância na análise morfológica para o diagnóstico das leucemias. A realização do aspirado medular é fundamental para que se possa avaliar a proporção e as particularidades citológicas das células leucêmicas anômalas ou imaturas dentro da medula óssea. Na majoria dos pacientes com leucemias agudas, o mielograma caracteriza-se pela hipercelularidade medular com predomínio de mieloblastos, monoblastos ou linfoblastos, dependendo da linhagem acometida. Na leucemia micloide crônica, por exemplo, a hiperplasia se dá principalmente no setor granulocítico, podendo ocorrer discreto aumento de mieloblastos. Ao contrário das outras leucemias, a realização do mielograma na leucemia linfoide crônica não é imprescindível para o diagnóstico e usualmente revela aumento do número de linfócitos.

A interpretação conjunta da análise medular e do sangue periférico permite o diagnóstico correto da majoria dos subtipos de leucemia. No entanto, em certas ocasiões, a identificação morfológica das células imaturas, notadamente a determinação da linhagem dos blastos, é insuficiente para a confirmação diagnóstica, justificando a realização de testes complementares como a citoquímica e a imunofenotipagem.

Citoquímica: é um recurso diagnóstico prático e útil na diferenciação da linhagem de células leucêmicas, notadamente de blastos indiferenciados (Figura 12.4).



Figura 12.4 - Análise citoquímica em lâmina de medula ássea: observar positividade citoplasmática para o corante Sudan Black em vários mieloblastos.

Fonts: Academia de Ciência e Tecnoloxía (ACAT).

Imunofenotipagem: a análise das células do sangue periférico ou da medula óssea por citometria de fluxo é um excelente recurso diagnóstico para determinar a linhagem das células leucêmicas e o subtipo da leucemia, além de auxiliar na deteccão de doenca residual mínima. Vale ressaltar que esta técnica permite não só detectar a presença de vários marcadores específicos na membrana, citoplasma ou núcleo das células leucêmicas, como também a quantificacão da expressão desses marcadores em cada célula.

Citogenética: a análise das alterações cromossômicas nas leucemias, além da utilidade diagnóstica, tem sido também fundamental na determinação do prognóstico de certos tipos de leucemias (Figura 12.5). Assim, mesmo que o diagnóstico seja firmado pela morfologia, o estudo citogenético é obrigatório em praticamente todos casos para se definir a estratégia terapêutica mais adequada para cada paciente.

Biologia molecular: a pesquisa de mutações e alterações genéticas vem ganhando cada vez mais espaço na rotina de investigação e monitoramento das leucemias. Assim, por exemplo, estudos mutacionais para os genes NPM1, CBPA e FLT3, são recomendáveis nos casos de leucemia mieloide aguda com citogenética normal ao diagnóstico, pois apresentam importantes implicações prognósticas. Da mesma forma, a análise periódica dos transcritos do gene BCR-ABL representa um excelente método de monitoramento de resposta ao tratamento para portadores de leucemia mieloide crônica em uso de inibidor de tirosino-quinase.

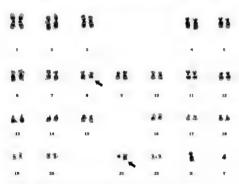


Figura 12.5 - Cariótica por bandeamento de célulos de medula óssea de paciente portador de leucemia mieloide agudo (subtipo M2), evidenciando translocação entre os cromossomos 8 e 21 (setas). Foste: Academia da Ciência e Tecnologia (AC&T).

A Tabela 12.3 sumariza as alterações mais representativas dos principais tipos de leucemias nos diferentes recursos laboratoriais utilizados para avaliação diagnóstica.

Tabela 12.3

Alterações laboratoriais mais frequentes nos principais tipos de leucemias

	100	IM:	-	-
Hemograma	Leucocitose com predomínio de mieloblastos; anemia e ptaquetopenia	Leucocitose com predomínio de linfablastas*; anemia e plaquetapenia	Leucocitose com desvio à esquerda ocentuado, geralmente não escalonado; anemio discreto e plaquelose	Leucocitose com predomínio de linfócitos pequenos e maduros
Mielograma	Hipercelular com ≥ 20% de mieloblastos	Hipercefular com aumento de linfoblastos	Hipercelular, com hiperplosia do série granulocítico	Hiper/ normocelular com aumento de linfócitos pequenos
Citaquímica	Mieloperoxidase e sudan black; esterase não específica (linhagem monocífica)	Fosfatose ácido (linhagem T) III PAS (linhagem , B)	Fostatase alcalina intraleucocitária (Dx diferencial com reação leucemoide)	Não se aplica na rotina
Imunofenotipagem CD13, CD33		Geral: CD10 Linhagem B: CD19, CD79a e CD22 Linhagem T: CD3, CD7	Não se aplica na rotina	CD5, CD23
Citogenético	Valor prognóstico:	Valor prognóstico:	Valar diagnóstico:	Valor prognóstico:
	Bom: t(8;21), t(15;17), inv(16)	Bom: hiperdiploidio, t(12;21), t(1;19), t(8;14) Ruim: hipodiploidio, t(9;22), t(4;11)	t(9;22)	Bom: del(13) Ruim: del(11), trissomio 12, anormalidade 17

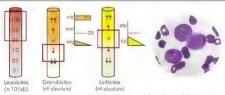
*40% dos casos de LLA apresentam leocametria mormal ou diminuído. Fonta: Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T).

Leucemia mieloide aguda

A leucemia mieloide aguda (LMA) representa 1/3 de todas as leucemias e corresponde a 80% das leucemias agudas do adulto, sendo que a média de idade ao diagnóstico é de 64 anos. Sintomas como cansaco, infecções ou sangramentos recentes estão geralmente presentes ao diagnóstico. A principal característica do hemograma na maioria dos casos é a leucocitose de moderada a acentuada intensidade com predomínio de mieloblastos, geralmente associada à neutropenia. Como a produção das outras séries é também afetada, observam-se com frequência anemia normocítica/normocrômica e plaquetopenia significativas. Quanto à análise citológica, os mieloblastos são células de tamanho aumentado com núcleo exibindo cromatina frouxa com presenca de um ou mais nucléolos, além de citoplasma basofílico, podendo apresentar alterações características como granulação (mieloblasto granular) e bastonetes de Auer. A ausência de granulação citoplasmática (mieloblasto agranular) torna difícil ou mesmo impossível a distinção entre mieloblastos e linfoblastos. A confirmação do diagnóstico de LMA exige a realização do mielograma para melhor detalhamento e classificação morfológica, além da citoquímica e notadamente da imunofenotipagem para determinação da linhagem acometida, enquanto a citogenética é fundamental na definição do prognóstico.



Sumário das alterações hematológicas



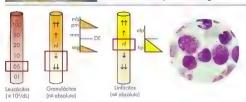
mb = mieloblasis; mm = metamielócito; sag = segmentado; DE = desvio à asquerda; atp = llafócitos atipicos; fip = limlócitos tipicos.

Memoglobina	Frequentemente diminuída
Plaquetometria	Diminuída
Desvio à esquerda	Ausente
Citologia	Presença de grande quantidade de mieloblastos, alguns podendo apresentar granulação citoplasmática e bastonetes de Auer

Leucemia promielocítica aguda

Embora considerada um subtipo de LMA, a leucemia promielocítica aguda (LPA) é geralmente abordada separadamente em virtude de sua etiologia, aspectos laboratoriais, clínicos e terapêuticos peculiares. Essa doença resulta da translocação entre os cromossomos 15 e 17, que funde os genes PML, relacionados à hiperproliferação celular, e RAR, que bloqueia a diferenciação além do estágio de promielócitos. O resultado é a proliferação e acúmulo de grande quantidade de promielócitos anômalos na medula óssea com núcleo bilobado ou fendido, zona de Golgi pouco evidente, além de intensa granulação citoplasmática, sendo frequente a presenca de células com numerosos bastonetes de Auer (faggot cell). Apesar da hipercelularidade medular, o hemograma usualmente revela pancitopenia, embora seja comum a presenca de promielócitos anômalos circulantes. Vale ressaltar que alguns pacientes, especialmente os portadores da variante microgranular (granulação não visível à microscopia ótica), podem apresentar leucocitose. A principal complicação da LPA é a coagulação intravascular disseminada, induzida pela liberação do conteúdo pró-coagulante dos grânulos dos promielócitos anômalos, e caracterizada por hemorragias graves e alterações laboratoriais típicas como alongamento dos tempos de protrombina e tromboplastina parcialmente ativada, além de hipofibrinogenemia e elevação das concentrações dos produtos de degradação da fibrina e dos dímeros-D. A inclusão do ácido all-transretinoico no tratamento desses pacientes fez com que a LPA, antes caracterizada pela rápida evolução e alta mortalidade. se tornasse atualmente a mais curável das leucemias do adulto.



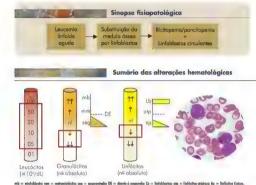


mb = mieloblasto; pm = inlácito: sen = saussautodo: DE = demio à asouardo: ato = Reféctos atínicos: tip = linfócitos tripleos.

Hemoglobina	Diminuída
Plaquetometria	Diminuído
Desvio à esquerda	Ausente
Coagulação	Alongamento do TP e TTPA, hipofibrinogenemia, aumento dos produtos de degradação da fibrino e dos dimeros-D
Ettologia.	Presença de alguns promielócitos anômalos circulantes

Leucemia linfoide aguda

A leucemia linfoide aguda é a neoplasia mais frequente na infância e corresponde a 80% das leucemias agudas nessa faixa etária, com pico de incidência entre 2 e 4 anos. No hemograma, a principal apresentação é a de bicitopenia ou pancitopenia grave, sendo que metade dos pacientes apresenta leucometria inferior a 10 × 10°/dL e apenas 20% cursam com valores acima de 100 × 10°/dL. Linfoblastos circulantes podem ser observados com frequência e a anemia, quando presente, é normocítica e normocrômica, e a plaquetometria geralmente está abaixo de 50 × 103/mm3. No mielograma, geralmente observam-se mais de 25 a 30% de linfoblastos. Há três subtipos morfológicos de linfoblastos na LLA: L1 (linfoblastos pequenos, com alta relação nucleocitoplasmática, cromatina parcialmente condensada e sem nucléolos evidentes), L2 (linfoblastos grandes e pleomórficos, com citoplasma abundante e núcleo exibindo cromatina frouxa com nucléolos evidentes) e L3 ou tipo Burkitt (linfoblastos com características imaturas, apresentando vacuolização exuberante e intensa basofilia citoplasmática). A imunofenotipagem por citometria de fluxo é fundamental para determinar a linhagem e o estágio de maturação das células na LLA, e revela o imunofenótipo B em 80% dos casos. Com relação ao quadro clínico, são comuns as manifestações como febre, dor óssea, fadiga, equimoses, hepatoesplenomegalia e adenomegalias. Outra característica importante dessa doença é o alto risco de invasão do sistema nervoso central, tornando obrigatória a pesquisa de células neoplásicas no liquor de todos os casos diagnosticados. Dentre os fatores de mau prognóstico na LLA destacamsea a idade (adultos têm pior evolução), o imunofenóupo e determinadas alterações citogenéticas, notadamente a presença do cromossomo Philadelphia.

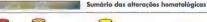


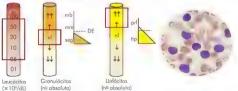
remoglobina	Diminuída
Plaquetometria	Diminuída
Desvio à esquerda	Ausente
Sitologia	Presença de linfablastos circulantes

Leucemia linfoide crônica

Caracterizada pela evolução indolente e por acometer principalmente pacientes idosos, a LLC representa o tipo mais comum de leucemia no Ocidente. As células responsáveis pela doença são linfócitos B CD5+ que não entram em apoptose facilmente. Embora adenomegalias generalizadas sejam comuns na evolução da doença, muitos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico, sendo que em cerca de 70% dos casos a suspeita ocorre de forma acidental durante exames de rotina, pré-operatórios, ocupacionais, etc. A alteração mais proeminente no hemograma é a leucocitose, geralmente variando de 10 a 150 × 106/dL, com predomínio de linfócitos pequenos, com morfologia aparentemente madura e uniforme, embora não sejam funcionais. Devido à major fragilidade mecânica, algumas células leucêmicas são esmagadas no momento da realização do esfregaço, gerando um número apreciável de sombras nucleares ou manchas de Gumprecht. Ao contrário das outras leucemias. a infiltração medular na LLC não causa citopenias significativas, embora isso possa ocorrer como parte de manifestações autoimunes em alguns casos. Atualmente, a presenca de pelo menos 5 × 106 linfócitos/dL com imunofenótipo característico (CD5+ e CD23+) confirma o diagnóstico de LLC. Com relação a fatores prognósticos, destaca-se a deleção do braço curto do cromossomo 17 (17p) como fator de mau prognóstico e, por outro lado, a presença de mutações nos genes da região variável da imunoglobulina (IgV) conferindo melhor prognóstico aos portadores de LLC.







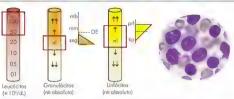
mb = mieloblissio; mm = metermielócito; seq = segmentado; DE = desvio à asquardo; pri = proliniócito; tip = limiócitos típicos.

Hemoglobino	Normal ou diminuida
Plaquetometria	Normal ou diminuída
Desvio à esquerda	Ausente
Citologia	Aumento de linfócitos pequenos com morfologia "aporentemente" madura; observam-se frequentes sombras nucleares e alguns prolinfócitos

Leucemia prolinfocítica

Caracterizada por acometer pacientes idosos, por volta dos 70 anos, a leucemia prolinfocítica (LPL) é uma doenca rara que apresenta evolução consideravelmente mais agressiva que a LLC. Sua principal característica clínica é a esplenomegalia volumosa, sendo incomum a presença de adenomegalias significativas. O hemograma, ao diagnóstico, revela leucocitose acentuada (acima de 100 × 106/dL) por predomínio de linfócitos e prolinfócitos, além de anemía e plaquetopenía em metade dos casos. Os prolinfócitos são células linfoides grandes (o dobro do tamanho de um linfócito normal), com citoplasma relativamente abundante e núcleo oval exibindo cromatina moderadamente condensada com nucléolo central evidente. Embora a presença de nucléolo possa gerar confusão com linfoblasto, as zonas de condensação da cromatina facilitam a identificação do prolinfócito. A presença de prolinfócitos pode resultar da evolução da LLC, em que uma contagem superior a 10% indica processo de transformação para LPL. No entanto, o diagnóstico de LPL requer a presenca de pelo menos 55% dessas células. Quanto à análise imunofenotípica, os prolinfócitos podem ser negativos para CD5 e positivos para FMC7 e CD22, o que os distingue das células de outras neoplasias linfoides. A gravidade da LPL se reflete na expectativa de vida dos pacientes, que é inferior a um ano.





mb = mieloblasto: m segmentado: DE = desvio à esquerde: eri = prolinféctos: tip = l'efécitos tip

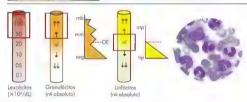
Hemoglobine	Diminuída
Ploquetometria Desvio à esquerda	Diminuida Ausente
Citologia	Grande número de prolinfócitos, além de frequentes linfócitos e sombras nucleares

Leucemia mieloide crônica

Classificada como uma neoplasia mieloproliferativa, a leucemia mieloide crônica acomete principalmente adultos, com major frequência entre os 40 e 50 anos, e apresenta incidência de 1 a 1,5 casos para 100,000 pessoas. Essa doenca tem como principal alteração genética o cromossomo Philadelphia, descrito em 1960, resultante da translocação entre os cromossomos 9 e 22, a qual resulta na formação do gene quimérico BCR-ABL no cromossomo 22 encurtado. Devido à evolução insidiosa da LMC, o diagnóstico é acidental em boa parte dos casos e os sinais e sintomas, quando presentes, consistem basicamente em fadiga, emagrecimento e esplenomegalia. A principal alteração no hemograma dos pacientes é a leucocitose, geralmente acentuada, por predomínio de granulócitos, com desvio à esquerda (escalonado ou não), que passa por todas as formas precursoras granulocíticas podendo se estender até micloblastos. É comum a presença de basofilia e cosinofilia que, quando intensas, são indicativas de progressão da doença. Além disso, pode ocorrer anemia normocítica e normocrômica de intensidade leve a moderada, e é frequente a presença de plaquetose com valores próximos a 600 × 10³/mm³. O mielograma revela medula óssea hipercelular com hiperplasia da série granulocítica, embora tais achados não sejam específicos da LMC. A confirmação diagnóstica se dã pela citogenética com a demonstração do cromossomo Philadelphia em mais de 95% dos casos. A apresentação clínica e laboratorial descrita nesse tópico se refere à fase crônica da doença, em que a maioria dos pacientes é diagnosticada. No entanto, alguns pacientes podem apresentar progressão para a fase acelerada da doença, com piora das alterações laboratoriais e clínicas, e eventualmente para a crise blástica, caracterizada pela presença de pelo menos 20% de blastos (mieloides ou linfoídes) no sangue periférico ou medula óssea, com redução significativa da sobrevida.



Sumário das alterações hematológicas



* MO: medula ássea. **SP: saugue periférica. Sumário das alterações hamatológicas*

*LMC em foue crònica: mb = mielabfasto; mm = metamielácita; seg = segmentado; DE = dasvio à esquerda; atp = l'infácitos atipicas; (ip = l'infácitos tipicos.

Memoglobina	Normal ou diminuída
Plaquelometria	Normal ou aumentada
Desviolo esqueroa	Presente, geralmente não escalanado e até mieloblastos
Citologia	Grande número de granulócitos maduros e precursores; sinais de displasia e alterações reacionais como granulações tóxicas e vacualizaçõa são pouco evidentes; é comum a presença de eosinofilia e basofilia

CAPÍTULO 13

Doenças linfoproliferativas

Introdução e fisiopatologia

As doencas linfoproliferativas compreendem um grupo altamente heterogêneo de neoplasias hematológicas de origem linfoide. Nesse grupo estão incluídos as leucemias linfoides (abordadas no capítulo anterior) e os linfomas. Por convenção, a distinção entre uma doença designada como leucemia de outra designada como linfoma é um tanto quanto arbitrária e se define pela quantidade de células neoplásicas presentes na medula óssea (e sangue periférico) ou nos linfonodos (e demais órgãos do tecido linfoide). É essa a particularidade que diferencia, por exemplo, a leucemia linfoide crônica do linfoma linfocítico, uma vez que ambos têm a mesma origem celular e apresentam características morfológicas, imunofenotípicas e genéticas idênticas. Entretanto, na LLC a apresentação é leucêmica, enquanto no linfoma linfocítico a apresentação é nodal (ganglionar).

A origem das diversas neoplasias linfoides está intimamente relacionada a mutações ocorridas durante o processo de produção e maturação dos linfôcitos B e T. Como já abordado no Capítulo 9, o processo maturativo inicial dos linfôcitos B e T ocorre na medula ôssea e no timo, respectivamente; já a etapa final de maturação ocorre no tecido linfoide secundário, notadamente nos linfônodos. Em cada um desses locais, ocorrem mutações genéticas como edição de receptor, hipermutação somática e mudança de classe, que possibilitarão a formação estrutural e a maturação funcional dos receptores de antigenos dessas células (Figura 13.1).
No entanto, falhas nesse processo de proliferação e expansão clonal, como
a que ocorre com os linfócitos B após estimulação antigênica no centro germinativo dos linfonodos, estão associadas à maior oncogênese (Figura 15.2).
Isso justifica, por exemplo, a alta suscetibilidade a mutações por parte de genes que são constantemente transcritos, como os genes da cadeia pesada da
imunoglobulina no cromossomo 14, que estão envolvidos nas translocações
associadas ao linfoma folicular (translocação 14;18), linfoma das células do
manto (translocação 11;14) e linfoma de Burkiti (translocação 8;14). Os linfócitos T, por não sofrerem hipermutação somática ou mudança de classe,
dão origem a linfomas na proporção de 1/10 e 1/20 em relação aos linfomas
de linfócitos B.

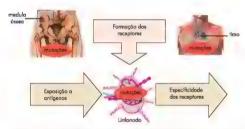


Figura 13.1 - Locais de produção e deservolvimento dos linifócitos com destaque para a formação α moturação de seus receptores de antigenas. Co linifácitos 8 e 1 iniciam a sua maturação na medula óssea e no timo, respectivamente. A fase final de maturação acorre no tecido linifoide, notadamente nas linifanodos, para ambas as células. Há mutações em tados os locais de maturação.

Fonte: Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T).

O quadro clínico dos linfomas geralmente se correlaciona com o local acometido, como adenomegalias localizadas ou generalizadas nos linfomas nodais e alterações cutâneas, cerebrais, hepáticas, hematológicas, gastrointestinais, entre outras, nas apresentações extranodais (fora dos gânglios). Além disso, o paciente pode apresentar sintomas sistêmicos como febre (geralmente diária e vesperitua), sudorese noturna e perda de peso.

Embora a etiología da maioria dos casos de linfoma seja desconhecida, já foram identificadas associações entre o desenvolvimento dessas neoplasias e fatores como as doenças que afetam a integridade do DNA (ex.: anemia de Fanconi), agentes infecciosos (Helicobarter pjlori, virus Epstein-Barr, HTLV), imunodeficiência (hereditárias, tratamento imunossupressor, SIDA, doenças autoimunes), radiação ionizante e drogas carcinogênicas.



Figure 13.2 - Neoplasias linícides e suar respectivas chilulas de origem (linífectas 8), Observa-se major número de neoplasias criundas de linícialos do centro germinativo, ande a quantidade de mutações é major. Paste Repure III, Mári II, Messense IIII, Alberter Jr. Calibler Origin d'Albera - Erall Happhones. Mag 1 Mal. 1 1997;34:11325-27.

Classificação

Com base no padrão histopatológico, os linfomas são tradicionalmente subdivididos em linfomas de Hodgkin (LH) e não Hodgkin (LNH), os quais são ainda subclassificados em agressivos e indolentes. Os LNH respondem por 75% dos linfomas e, ao contrário da apresentação geralmente unifocal e ganglionar dos LH, se caracterizam pelo acometimento extranodal em 40% dos casos, além de uma proporção muito pequena de doença localizada ao diagnóstico (10%). Os linfomas abrangem subclasses histopatológicas com características biológicas específicas, que se correlacionam fortemente com a evolução da doença e com o prognóstico do paciente. As Tabelas 13.1 e 13.2 mostram, respectivamente, a classificação atual dos LH e LNH pela Organizacão Mundial da Saúde.

Classificação dos linformas de Hodakin

CD20+, CD45+, CD15-, CD30-
CD20-, CD45-, CD15+, CD30+

- · LH celularidade mista
- LH depleção linfocítica

Forte: Sweedlaw SH, Compo E, Harris ML, Jaffe ES, Pilari SA, State M, et al. WHO Classification till Tempors of Heamestopoletic and Lymphold Tissues, 4th ed. World Health Granstration: 2008, p. 441.

- - - - - -

Cit	ıssificação das neoplasias de orige		
		170	(100)
Pre	cursora	Pre	cursora
LLA	A-B/Linfoma linfoblástico B*	LLA	A-T/Linfoma linfoblástico T*
Ma	dura (periférica)	Ma	dura (periférica)
•	LLC/Linfoma linfocítico!	٠	Leucemia prolinfocítica T ¹
•	Leucemia prolinfacítica B'	٠	Leucemia de grandes linfócitos granulares*
۰	Linfoma linfoplasmocítico	٠	Leucemia de células NK*
٠	Linfoma esplênico da zona marginal		Leucemia/Linforna de células T da adulta (ATLL)
٠	Tricoleucemia†		Linfoma extranodal de células T/NK tipo nosal
٠	Mieloma plasmocítico/plasmocitoma¹	٠	Linfomas de células T tipo enteropatia*
	Linforna MALT¹	*	Linforna hepatoesplênico tipo λ-δ*
٠	Linfoma nadal de células B da zona	٠	Linforna de células T tipo paniculite*
	marginal [†]	٠	Micose lungaide/síndrome de Sézary
•	Linfoma folicular ¹		Linforna cutâneo primário anaplásico*
٠	Linforno das célulos do manto ¹		Linfomo conglásico*

Linfoma difuso de grandes células B*

Linfomo de Burkitt*

Linfoma anaplásico* Linfoma anajoimunoblástico*

Linfoma de células T periférica, não

caracterizado* *Agressivo; l'indolente; l'indolente, porém com progressão rápido. Fonte: Swerdlow SM. Compa E, Harris ML, Jaffe ES, Pilori SA, Stein H, et al. Wha Classification of Tamours of Hosesariagoletic and Lymphoid Tissues. 4th

ed. World Health Organization; 2008, p. 441.

Avaliação laboratorial

O diagnóstico das neoplasias de origem linfoide – e particularmente dos linfomas nodais – depende fundamentalmente da análise histopatológica do fragmento provindo de biópsia do gánglio ou tecido linfoide acometido, além do estudo histoquímico, imunofenotípico e citogenético realizado no material (Figura 13.3). Assim, a participação do laboratório clínico é geralimente pequena na confirmação do diagnóstico dos linfomas.

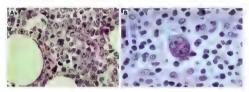


Figura 13.3 – Microscopia de material provindo de biópsia. (A) Linfoma difuso de grandes células 8: células grandes e difpicas com nucléolas evidentes. (B) Linfoma de Hodgkin: célula de Reed-Sternberg (ao centra), originária de linfácito 8, caracterizada pelo tamanho aumentado e por conter dois lóbulos nucleares sinétricos, com nucléolos proeminentes.

Foste: Heifftrand V. Pettit JE, Vyes P. Color Atles of Clinical Hemotology.

A exceção fica por conta de certos linfomas que se originam na medula óssea ou a infiltram, assumindo a apresentação leucêmica (linfomas "luccemizados"). Quando esse fato ocorre, as células oriundas do linfoma mantêm as características morfológicas e fenotípicas do tecido neoplásico que as originou. As principais neoplasias de células B que podem apresentar fase leucêmica são os linfomas de baixo grau, como os linfomas linfoplasmocítico, da zona do manto, folicular, da zona marginal e tricoleucemia. Tais apresentações leucêmicas também podem ser observadas em algumas neoplasias de células T, como na leucemia/linfoma de células T do adulto e na síndrome de Sézary (Figura 13.4).

Assim, nos linfomas leucemizados, o hemograma é geralmente a fonte inicial da suspeita diagnóstica, de modo que os testes adicionais, como a imunofenotipagem, são realizados em amostras do sangue periférico ou medula óssea. As Tabelas 13.3 e 13.4 mostram, em linhas gerais, o painel imunofenotípico utilizado para confirmação e diagnóstico diferencial das neoplasias linfoides leucemizadas de células B e T.

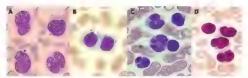


Tabela 13.3

-	-	197	-	120	1000	
LLC	+	*	+	-	+	+
L. Linfoplasmocítico	+	+	_	_	-	*
L. Manta	+	-	+	#	-	+
L. Folicular	+	-	-	±	±	-
L. Zona Marainal	+	±	-	_	±	±

(g5 = Imunagiobulina de superficie; (gC = Imunagiobulina citaplasmática; L = Ilufoma.
Fonte: Bais JB. Disanástico em leucambos. 2º ed. Río de Janelos: Revisitor: 2003. p. 171.

Tabela 13.4

_		100				
LLG-T	+	+		÷	NA	*
LLG-NK	+	-	-	-	NA	+
LPL-T	+	+	+		±	-
LLTA	+	+	+	-	+	-
CC /LIE						

LLG-T = l'eucemia de grandes linifécias granulares de câlelas Ç. LLG-HK = l'eucemia de grandes linifécias granulares de câlelas HK; LPL-T = leucemia grandiscia Ç LLM = l'eucemia/liniferma de câlelas T de odelas, SS/HR = sindrone de Steuryinkose fungaide; MA = mão se aplica. Fonte: Bela J.B. (Singuistica en leucemia; 2º de Bio de fondes Resintes; 1003 da, 171.

Neoplasias linfoides que se originam de linfócitos B maduros (ex.: mieloma miltiplo) podem secretar um componente monoclonal, geralmente uma imunoglobulina, que pode ser detectada na urina ou no soro, e quantificada por meio de métodos específicos. Um dos métodos comumente utilizados para detectar esse tipo de manifestação é a eletroforese de proteínas (Figura 13.5).

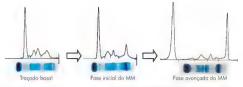


Figura 13.5 – Evolução do pico monoclonal na região de gamaglobulina da eletroforese de proteínas em paciente portador de mieloma múltiplo (MM).

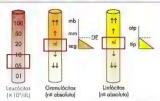
Fate Indense de Clárice Textodos (ACD)

Nos linfomas nodais, após a confirmação diagnóstica, são realizados teses adicionais denominados por estagiamento, para se determinar a extensão da doença. Esses testes incluem avaliação da função renal e hepática, provas inflamatórias, tomografias de tórax e abdômen (ou ressonância ou PET-CT), e biôsosia de medula óssea.

Linfoma de Hodgkin

O linfoma de Hodgkin compreende um grupo seleto de doenças que acometem principalmente adultos jovens, com pico de incidência entre os 20
e 30 anos de idade, e se caracteriza pela apresentação nodal na maioria dos
casos. Por essa razão, a adenomegalia é o sintoma inicial em metade dos casos,
notadamente na região cervical. O diagnóstico bascia-se fundamentalmente na
análise histopatológica de gânglios biopsiados, principalmente na identificação
das células de Reed-Sternberg em meio a infiltrado celular reacional composto
por linfócitos, histócitos, cosinófilos e plasmócitos. Como não há infiltração da
medula óssea ao diagnóstico na maioria dos casos, o mielograma e o hemograma são normais, execto pela presença de cosinófila em alguns casos. A maioria
dos pacientes pode se reguala com o tratamento anua.





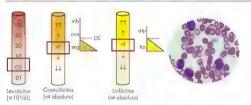
mb = miałablasto; mm = motamiałócito; sog = sogmantoda; DE = desvía à esquarda; atp = fiolócitas atipicos; tip = l'arfócitas típicos.

Hemoglobina	Normal
Plaquetometria	Normal
Desvio à esquerdo	Ausente
Infiltração de medula óssea	Ausente na maioria dos casos
Citologia	Sem alterações significativas; acasionalmente há easinofilia

Linfoma difuso de grandes células B

Essa doença corresponde a um terço de todos os LNH e é classificada como um linfoma de alto grau. A apresentação clássica é a de adenomegalia de crescimento rápido, embora as manifestações extranodais sejam comuns (40% dos casos), notadamente no trato gastro intestinal, medula óssea e sistema nervoso central. Por se tratar de linfoma predominantemente nodal, a infiltração da medula óssea é incomum e, portanto, não há alterações no hemograma da maioria dos pacientes ao diagnóstico. Com o tratamento, o índice de remissão é de 70% a 80% e, o de cura, em torno de 50%, com óbvias variações dependendo do estágio em que a doenca é diagnosticad.





mb = mielablasto; mm = metamialácita; sea = sagmantada; DE = dasvio à asquarda; ata = linfácitas utipicas; tip = linfácitas tripicas.

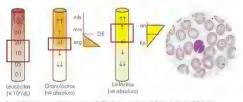
Hemoglobina	Normal
Plaquetometria	Normal
Desvio à esquerdo	Ausente
Infiltração de medulo óssea	Ausente na maioria dos casos
Citologia	Sem alterações; excepcionalmente podem ser observados linfócitos anômalos, grandes e com coracterísticos imaturas

Linfoma folicular

Trata-se do mais representativo entre os linfomas de baixo grau, respondendo por cerca de 30% de todos os LNH. O curso indolente dessa doença geralmente se reflete pela presença de adenomegalia generalizada e organomegalia ao diagnóstico. A medula óssea é frequentemente infiltrada e 10% dos pacientes apresentam leucocitose caracterizada pela presença de celulas linfomatosas de tamanho pequeno (menores que os linfócitos normais), com citoplasma muito escasso (alta relação nucleocitoplasmática) e núcleos frequentemente clivados ou indentados com cromatina pouco condensada, mas sem nucleólos visíveis. O diagnóstico diferencial deve ser feito com LLC e outros linfomas leucemizados, sendo que a imunofenotipagem é recurso muito útil para fazer tal distinção. A alteração citogenética clássica dessa doença é a (14.18) que resulta na hiperexpressão da proteína Bcl-2, envolvida no controle da apoptose celular. Apesar da boa resposta ao tratamento inicial, a recorrência é comum e a sobrevida situa-se entre 6 e 10 anos, em média.



Sumário das alterações hematológicas



mb = mielablasto; mm = metamielócito; seg = segmentado; DE = decrio à esquerdo; an = linfócitos anòmelos; fip = linfócitos típicos.

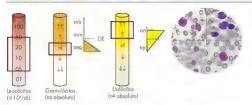
remoglobina	Normal
Plaquetometria	Normal
Desvio à esquerdo	Ausente
Infiltração de medula óssea .	Presente em metade dos casos
Citologio	Linfacitose (10% dos casos) por predomínio de linfácitos pequenos com citoplasma escasso e núclea frequentemente clivado ou indentada, opresentando cromatina pauco condensada, mas sem nucléolos visíveis

Linfomas leucemizados

Certos tipos de linfoma caracterizam-se pela alta frequência com que infiltram a medula óssea e contaminam o sangue periférico, causando leucocitose com linfocitose como manifestação inicial. Nesses casos, a intensidade da linfocitose e a ocorrência de anemia e plaquetopenia geralmente de-

pendem da extensão da infiltração medular pela doença. Os principais linfomas leucemizados oriundos de células B e suas respectivas características morfológicas são: linfoma linfoplasmocítico, cuias células neoplásicas apresentam diferenciação plasmocitoide (linfócitos linfonlasmocitoides) com núcleo deslocado para a periferia da célula e citoplasma moderadamente abundante e basofílico: linfoma da zona do manto, com células maiores e mais pleomórficas que as da LLC e do linfoma folicular, com volume citoplasmático variável e núcleo discretamente indentado, exibindo cromatina pouco condensada e, por vezes, nucléolos; linfoma esplênico da zona marginal com linfócitos vilosos, os quais são linfócitos pouco majores que os da LLC, apresentando alta relação nucleocitoplasmática e vilosidades curtas e finas, geralmente confinadas a um dos polos da célula: tricoleucemia, também conhecida por leucemia de células "cabeludas", caracterizada por células grandes com núcleo geralmente oval, exibindo cromatina parcialmente condensada (podendo conter nucléolos), além de citoplasma abundante com projeções citoplasmáticas finas e delicadas, que se assemelham a fios de cabelo. Dentre os linfomas T destacam-se a leucemia /linfoma de células T do adulto, que se caracteriza pela grande quantidade de linfócitos de tamanho pequeno e médio, com núcleo irregular, geralmente multilobado, assumindo, por vezes, forma de trevo ou flor (flower cell), e a síndrome de Sézary, geralmente representando a fase leucêmica de um linfoma cutáneo denominado micose fungoide, caracterizada pela presenca de linfócitos neoplásicos pequenos com núcleo convoluto de aspecto cerebriforme. Apesar das particularidades morfológicas associadas a cada uma dessas doencas, a confirmação quase sempre requer a realização de imunofenotipagem por citometria de fluxo, uma vez que a distinção por mejo da citologia pode ser muito difícil ou mesmo impossível. Todas as doencas relatadas são relativamente raras e cada uma delas apresenta fisiopatologia, abordagem terapêutica e prognóstico diferentes.



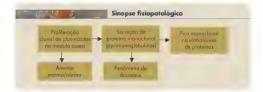


mb = mielaklasto; mm = motomielócito; seg = segmentado; DE = desvia à esquardo; cu = kielócitos enômelos; Rp = linfócitos tipicos.

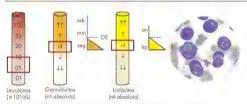
Memoglobino	Normal ou diminuída
Plaquetometria	Normal ou diminuída
Desvio à esquerda	Ausente
Infiltração de medula óssea	Presente
Citología	Linfacitose por predominio de célulos neoplásicas de origem linfoide (ver texto para descrição detalhada da morfología)

Mieloma múltiplo

O micloma múltiplo corresponde a 1% de todos os tipos de câncer e 10% de todas as neoplasias hematológicas, afetando principalmente pacientes idosos, com pico de incidência entre os 60 e 70 anos. Essa doença caracteriza-se pela proliferação clonal e descontrolada de plasmócitos maduros na medula óssea, o que resulta na produção de uma proteína monoclonal ("proteína M"), geralmente uma imunoglobulina ou fragmentos da mesma, que pode ser identificada no sangue (pico monoclonal na eletroforese de proteínas), na urina (proteína de Bence-Jones) ou em ambos os locais. Quanto ao componente monoclonal, o detalhamento diagnóstico é realizado rotineiramente com a imunofixação de proteínas no sangue e na urina, dosagem de imunoglobulinas, e técnicas mais recentes como a detecção de cadeias leves livres no soro (Freelite), caso este recurso esteja disponível. As principais manifestações iniciais da doença são anemia, dor óssea e infecções. Ao diagnóstico, o hemograma revela apenas anemia normocítica e normocrômica, com leve tendência a macrocitose, na maioria dos pacientes. Além disso, a presença de hiperparaproteinemia torna comum a observação do fenômeno de Rouleaux (empilhamento de hemácias) no esfregaco de sangue periférico. Vale ressaltar que os plasmócitos, geralmente abundantes na medula óssea, só são vistos no sangue periférico nos casos avançados. O mieloma múltiplo é uma doença ainda incurável com o tratamento convencional, sendo que o transplante de medula óssea autogênico ainda constitui a melhor opção terapêtuica nos pacientes aptos à realização do procedimento.



Sumário das alterações hematológicas



mh = mleloblesto; mm = metamielócito; seg = segmentado; DE = desvio à esquenda; m = l'infócitos anômalos; tip = l'infócitos tipicos.

Hemoglobina	Dimínuída
Plaquetametria	Normal
Desvio à esquerda .	Ausente
Infiltração de medula óssea	Presente
Citologia	Presença de macrácitos ocasionais e fenômeno de Rouleaux (empilhamento de hemácias); observam-se plasmácitos circulantes nos casos avançados



CAPÍTULO 14

Neoplasias mieloproliferativas

Introdução e classificação

O termo neoplasia mieloproliferativa (NMP) se refere a um grupo de doenças causadas pela proliferação clonal de células precursoras hematopoiéticas, que culmina na produção em excesso de uma ou mais linhagens sanguíneas do setor mieloide (Tabela 14.1).

Tabela 14.1

Classificação da OMS para neoplasias mieloproliferativas

- Leucemia mieloide crônica
- Policitemia vera
- Trambocitemia essencial
- Mielofibrose primária
- Leucemia neutrofílico crônica
- Leucemia eosinofílica crónica
- · Síndrome hipereosinofítica
- · Neoplasia mielaproliferativa, não classificável
- · Leucemia mielomonocítica crônica*

*Classificade como distárbio mielodisplásico/mielografiferativo.
fonto: Sweedlow SH, Campo I, Horris ML, Joffe ES, Plán SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Homomorpoint and Suppole Sissues. 4th ed. World Houth Copynismitos; 2008, p. 441.

Alterações reacionais a quadros infecciosos e inflamatórios, entre outros, podem mimetizar a apresentação laboratorial das NMP. Assim, além da análise cuidadosa do hemograma, é necessário realizar anamnese detalhada e exame físico minucioso do paciente, os quais elucidam a natureza reacional ou neoplásica na maioria dos casos. Na suspeita de neoplasia, geralmente faz-se necessária a utilização de recursos invasivos ou avançados para confirmar o diagnóstico.

Fisiopatologia

Nas NMP, o processo patológico geralmente se inicia pela hipercelularidade medular associada ao aumento da hematopoiese, elevação das contagens sanguineas (geralmente acentuada, porém com morfologia relativamente conservada) e hematopoiese extramedular (esplenomegalia). Com o tempo, em alguns casos, pode haver um "espotamento" da medula óssea caracterizado por fibrose medular e pancitopenia.

A diversidade fenoúpica entre os subtipos provavelmente se deve a diversas mutações que afetam as tirosinas quinases, notadamente a janus kinase 2 (JAK2) e outras moléculas relacionadas a essas enzimas, que em condições nomais controlam a proliferação e diferenciação das células mediante estímulo por citocinas e fatores de crescimento. Nas NMP, tais mutações levam a uma ativação constitucional e autônoma dessas enzimas, deflagrando um distúrbio proliferativo clonal.

É importante destacar que, apesar de distintos, os subtipos de NMP compartilham características biológicas e clínicas entre si, tais como:

- Origem a partir de um progenitor hematopoiético pluripotencial;
- Medula óssea hipercelular;
- · Esplenomegalia frequente;
- Risco de transformação para leucemia aguda e mielofibrose;
- Risco de hemorragia e trombose;
- Alta frequência da mutação JAK2 V617F.

A evolução das NMP é geralmente insidiosa, mas traz consigo o risco variável de transformação para leucemia mieloide aguda ou mielofibrose. Nesse contexto, a leucemia mieloide crônica não tratada geralmente evolui para crise blástica, ao passo que esse tipo de transformação é incomum nos outros subtipos. Por outro lado, a fibrose medular pode representar o estágio final de docnaça como a policitemia vera e a trombocitemia essencial. Geralmente, a sobrevida é prolongada.

Avaliação laboratorial

Pelo caráter insidioso de instalação das NMP, não é incomum que o diagnóstico seja feito de forma acidental e não suspetiada. Dessa forma, o hemograma geralmente é fundamental na suspeita e no direcionamento para a confirmação diagnóstica, que requer análise morfológica e histológica da medula óssea, testes citogenéticos ou moleculares, além da exclusão de quaisquer quadros reacionais possivelmente associados.

Hemograma: as neoplasias mieloproliferativas frequentemente causam clevação persistente de uma ou mais séries sanguíneas no sangue periférico. Dependendo da doença em questão, pode haver predomínio de um determinado grupo de cétulas. Assim, por exemplo, na leucemia mieloide crônica, há predomínio da leucocitose com neutrofilia, ao passo que na policitemia vera e na trombocitemia essencial os destaques são a critrocitose e plaquetose acentuadas, respectivamente.

Aspirado e biópsia de medula óssea: as análises citológicas e histológicas a medula óssea as NMPs revelam alterações características como hipercelularidade global com hiperplasia de uma ou mais linhagens hematopoiéticas, podendo haver predomínio da série vermelha (ex.: policitemia vera), granulocítica (ex.: LMC) ou megacariocítica (ex.: trombocitemia essencial). O aspirado medular permite uma análise citológica mais detalhada nos casos de NMP, além de também ser útil na exclusão de displasia. Por outro lado, a biópsia permite a detecção de fibrose medular, revelada pela coloração da reticulina, mesmo no estágio inicial.

É importante destacar que as alterações morfológicas da medula óssea são coincidentes em boa parte dos subtipos de NMP, de forma que o mielograma e a biópsia de medula óssea, embora fundamentais no diagnóstico da NMP, podem não permitir a diferenciação entre os seus subtipos.

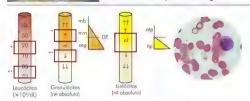
Citogenética: a análise do cariótipo, inicialmente por bandeamento, é recomendável em todos os casos devido à possibilidade de se identificar alterações cromossômicas relevantes ao diagnóstico ou prognóstico dos pacientes. O exemplo mais característico é detecção do cromossomo Philadelphia, presente em quase todos oc acos de LMC e ausente nos outros subtipos de NMP, com raras execções.

Biologia molecular: a demonstração da mutação JAK2 V617F na maioria dos casos de policitemia vera e em parte dos portadores de trombocitemia essencial e mielofibrose primária fez com que a detecção desta alteração por biologia molecular se tornasse um recurso diagnóstico valioso. A seguir serão abordados os aspectos principais da mielofibrose primária, leucemia neutrofilica crônica, leucemia eosinofilica crônica, síndrome hipereosinofilica e leucemia mielomonocítica crônica. A policitemia vera, LMC e trombocitemia essencial encontram-se detalhadas nos Capítulos 8, 12 e 15, respectivamente.

Mielofibrose primária

Também conhecida por mielofibrose com metaplasia mieloide agnogênica, essa neoplasia geralmente afeta pacientes com mais de 50 anos e de ambos os sexos, tendo como principal característica o desenvolvimento de fibrose na medula óssea, com consequente estímulo para hematopoiese extramedular, que ocorre notadamente no baço. Nessa doença, a célula neoplásica é o megacariócito, o qual libera fatores de crescimento que estimulam a proliferação de fibroblastos não neoplásicos, resultando no depósito de colágeno e fibrose medular reacional. O quadro clínico compõe-se principalmente de sintomas relacionados à anemia, esplenomegalia e emagrecimento. O hemograma geralmente revela anemia normocítica e normocrômica com aumento de dacriócitos, além da presenca de critroblastos circulantes e precursores granulocíticos (desvio à esquerda), ao que se denomina de quadro "leucoeritroblástico". No início do processo. há leucocitose e plaquetose com fragmentos circulantes de megacariócitos, ao passo que nos estágios avancados predomina a pancitopenia. A presença de fibrose medular geralmente dificulta a aspiração da medula óssea (punção "seca"), o que torna necessário a realização de biópsia para documentar a fibrose e outras alterações características, como a hiperplasia megacariocítica. O tempo médio de sobrevida é de 5 a 7 anos, e a transformação leucêmica ocorre em 15% dos pacientes.





mb = mielobilasto; mm = metamielècile; seg = segmentedo; DE = desvio à esquerde; atp = limiécites atipicos; tip = limiécites sipicos.

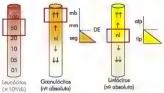
* Fase initial da doença. * * Fase conspada da doença.

Hemoglobina	Diminulda
Plaquetometria	Diminuída (no início da doença pode hover plaquetose)
Desvio à esquerda	Presente
Citologia	Quadra leucoeritroblástico, caracterizado pela presença de precursores granulacíficos (desvio à esquerdo) e eritroblastos circulantes; é comum a presença de dacriócitos

Leucemia neutrofílica crônica

Esta leucemia representa o subtipo mais raro de NMP e caracteriza-se clinicamente por anemia e hepatoesplenomegalia. No sangue periférico há leucocitose, com valores geralmente entre 40 e 70 × 10°/Gl., e neutrofilia acentuada e sem desvio à esquerda, sendo raras as células imaturas circulantes. Os neutrofilos podem exibir granulações tóxicas e, por vezes, corpos de Dóhle; são comuns as formas com núcleo em anel. Anemia e plaquetopenia são frequentes nessa doença. O diagnóstico diferencial inclui LMC e reação leucemoide, que devem ser excluidos pela análise cuidadoss da medula óssea, carótipo e comorbidades associadas (ex: infecção).



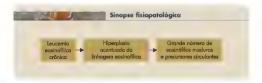


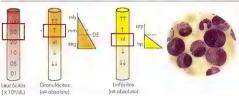
mb = miofoblesto; mm = motomiolócito; sog = sogmentado; DE = desvio à esquenta; atp = (infécitos atépicos; tip = linfécitos tépicos;

memoglobina	Normal ou diminuída
Plaquetometria	Normal ou diminuída
Desvio à esquerda	Ausente
Citologio	Presenço de grande número de neutrófilos; não é rara u presença de granulações tóxicas, corpos de Döhle e formas com núcleo em anel

Leucemia eosinofílica crônica

Neste raro tipo de leucemia, as células neoplâsicas pertencem à linhagem eosinofilica, podendo apresentar formas circulantes com morfologia madura ou imatura, porém com menos de 20% de blastos na medula óssea. Assim, no hemograma, há grande número de eosinófilos maduros e precursores como mielócitos, promielócitos e até blastos. Observam-se com frequência anemia e plaquetopenía, além de hipogranulação, vacuolização e hipolobulação nos eosinófilos maduros. A confirmação diagnóstica requer uma contagem de cosinófilos acima de 1.5 × 10°/dL e blastos acima de 2% no sangue ou 5% na medula óssea, ou que haja evidência citogenética e molecular de clonalidade.



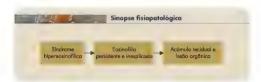


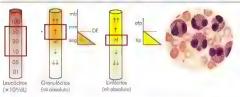
mb = mielobilesto; nam = metermielócito; seg = segmentado; DE = decvio à expande; atp = Natiócitos atépicos; tip = Enlácitos tipicos.
* Univeges estinabilica.

Hemoglobina	Normal ou diminuída
Plaquetometria	Normal ou diminuída
Desvio à esquerda	Presente (linhagem eosinofílica)
Citologia	Presença de grande número de eosinófilos maduros e formos precursoras; os eosinófilos podem exibir hipogranulação, vocuolização e hipolobulação; blostos ocasionais podem ser observados

Síndrome hipereosinofílica

Esta sindrome incomum e ainda pouco esclarecida caracteriza-se pela presença de cosinofilia acentuada, persistente e inexplicada, associada a lesões teciduais causadas pelo acúmudo e degranulação dos cosinófilos nos tecidos, notadamente no coração e sistema nervoso central. O diagnóstico requer a presença de cosinofilia acima de 1,5 × 10% dL por pelo menos seis meses, sem causa subjacente. Embora não se caracterize como leucemia, a sindrome hipercosinofilica apresenta curso agressivo, provocando lesão cardiaca em 90% dos pacientes, abreviando a sua sobrevida.





mb = mieloblasto; mm = metamielócito; sog = segmentoda; DE = marvio à asquerda; atp = l'infécitos atipicos; tip = l'infécitos tipicos.
* Unbagon ovièrofil ka,

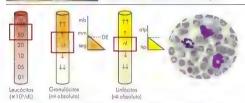
riemoglobino	Normal au diminuída
Plaquetometria	Normal ou diminuida
Desvio à esquerda	Ausente
Citologia	Grande número de eosinófilos maduros exibindo, com frequência, hipogranuloção e vacuolização citoplasmática, além de núcleos hiper ou bisolabados

Leucemia mielomonocítica crônica

Atualmente classificada pela OMS no grupo das síndromes mielodisplásicas/
neoplasias mieloproliferativas, a l'eucemia mielomonocítica crônica (LMMC)
acomete principalmente idosos do sexo masculino e tem como principais manifestações clínicas a anemia, fenômenos hemorrágicos e esplenomegalia. No
sangue periférico, há leucocitose acentuada por predomínio de monócitos
(que podem chegar a 50 × 10"/d.l.) e neutrófilos, por vezes acompanhados de
desvio à esquerda. Os monócitos circulantes podem ser um pouco imaturos,
com basofilia citoplasmática ou nucléolos, e é frequente a presença de anemia
normocítica/normocrômica e plaquetopenia. Os cirtérios para o diagnóstico
de LMMC incluem monocitose acima de 1 × 10°/dL e menos de 10% de precursores granulocíticos no sangue periférico, além da constatação de displasia
em pelo menos uma linhagem na medula óssea. No mielograma, os mieloblastos estão aumentados em número, porém perfazendo menos de 20% da contagem diferencial, e nota-se hiperplasia das séries granulocítica e monocítica, esta
última representando mais de 20% das celulas da medula óssea.



Sumário das alterações hematológicas



mb = miel ablaste; som = metamielécite; seg = segmentade; DE = dessée à expende; atp = limiécites utipion; tip = limiécites tipion;

Hemoglobino	Normal ou diminuída
Piaquetometria	Normal ou diminuído
Desvio à esquerda	Presente (discreto)
Citologia	Presença de grande número de monócitos, alguns exibindo discreta imaluridade, basofilia citoplasmática e presença de nucléolos



8

DOENÇAS QUE ALTERAM AS PLAQUETAS E O COAGULOGRAMA





- 15 Piaquetopatias adquiridas e hereditárias
- 16 Coagulopatias adquiridas e hereditárias

CAPÍTULO 15

Plaquetopatias adquiridas e hereditárias

Introdução à hemostasia

A hemostasia compreende o mecanismo pelo qual o organismo atua para estancar o sangramento, representando, portanto, importante mecanismo de defesa e reparação, que protege a integridade vascular após uma lesão. Tradicionalmente, a hemostasia é dividida em quatro fases:

- Resposta vascular: configura-se na contração do vaso lesado;
- Hemostasia primária: resulta na formação do tampão plaquetário;
- Hemostasia secundária: resulta na formação do coágulo de fibrina;
- Inibição da coagulação e dissolução do coágulo (fibrinólise).

A distinção entre hemostasia primária e secundária é meramente didática, uma vez que o processo da coagulação decorre da ação rápida e integrada entre plaquetas, fatores da coagulação e endotélio. O sistema fibrinolítico e as proteinas inibidoras da coagulação asseguram que a coagulação se limite ao local da lesão. A Figura 15.1 resume as principais etapas da hemostasia.



Figura 15.1 - Principais etapas da hemostasia.
Forte: Academia de Ciáncia e Tecnología (ACST).

Do mesmo modo que o endotélio lesado secreta substâncias que ativam as plaquetas e os fatores da coagulação, o endotélio intacto produz mediadores que inibem a hemostasia (Figura 15.2).



Figura 15.2 - Mediadores produzidos pelo endotélio intacto e após lesão com exposição da membrana basal (colágeno).

Forte: Academia de Ciência e Tecnologia (ACET).

Os sangramentos consistem no principal sinal clínico das doenças e outras condições que alteram a hemostasia. Nas plaquetopenias e disfunções plaquetárias, as manifestações hemorrágicas são comumente restritas à pele e mucosas, ao passo que nas coagulopatias, pode haver também sangramentos intra-articulares, musculares e em outros locais. Na pele, os sangramentos podem variar desde pequenos focos puntiformes (petéquias), até lesões de maior diâmetro (equimoses) ou muito extensas e elevadas (hematomas). Em relação à plaquetopenia, vale ressaltar que sangramentos espontâneos são incomuns com contagens de plaquetas superiores a 20.000/mm²; de fato, a integridade vascular é preservada com plaquetometria de até 7.5000/mm². É importante destacar também que as plaquetopatias e as coagulopatias podem provocar ou intensificar o sangramento em situações que o favorecem como menstruação, úlceras no trato gastrointestinal, aneurismas cerebrais, cirurgias, ferimentos, etc.

Aspectos normais da fisiologia plaquetária

As plaquetas representam fragmentos do citoplasma do megacariócito e apresentam meia-vida de 10 dias, em média (Figura 15.3). A principal função das plaquetas é a formação do tampão plaquetário, que interrompe temporariamente o sangramento após uma lesão vascular. Além disso, essas partículas exercem também ação pró-coagulante, por meio da interação de fatores da coagulação com receptores específicos localizados na superficie plaquetária (essa interação encontra-see descrita no capítulo 16).

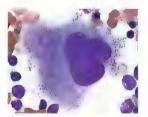


Figura 15.3 - Megacariócito com plaquetogênese evidente em lâmina de mielograma.
Fonte: Kademia de Citada e Ticanología (ACET).

Para funcionar adequadamente, as plaquetas se valem principalmente do seu conteúdo granular (Figura 15.4) e de glicoproteínas da membrana, detalhados a seguir:

- · Grânulos densos: contém ADP, ATP e serotonina:
- Grânulos alfa: contém fator de von Willebrand, fibrinogênio, trombospondina, fator plaquetário e fator V;
- Glicoproteína Ib-IX: promove a adesão da plaqueta ao endotélio;
- Glicoproteína IIb-IIIa: promove a agregação plaquetária.

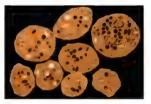


Figura 15.4 - Foto por microscopía eletrônica evidenciando várias plaquetas e seus grânulos plaquetários. Fente: Academia Ma Cléndo e Tecnologia (ACET).

Após uma lesão vascular, as plaquetas se aderem aos componentes expostos no subendotélio do vaso sanguíneo lesado. Nesse mecanismo de adesão plaquetária, a principal ligação se dá entre o colágeno do subendotélio e a glicoproteina Ib-IX presente na membrana das plaquetas. Essa ligação é mediada pelo fator de von Willebrand.

Após a adesão, ocorre ativação das plaquetas mediada por agonistas ou ativadores plaquetários como o ADP, que então liberam o seu conteúdo granular. A degranulação plaquetária e a ligação da glicoproteína IIb-IIIa das plaquetas com o fibrinogênio desencadeiam a agregação plaquetária, levando à formação do tampão plaquetário. Durante o processo de ativação plaquetária, o tradicional formato discoide das plaquetas dá lugar a uma conformação esférica com projeções citoplasmáticas evidentes.

Os agregados plaquetários formados na hemostasia primária fornecem também a superfície fosfolípide que é necessária para que ocorra a ativação dos fatores de coagulação na hemostasia secundária.

A Figura 15.5 ilustra os componentes envolvidos nos mecanismos de adesão e agregação plaquetária.

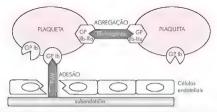


Figura 15.5 – Adesão e agregação plaquetária. O fator de van Willebrand (FvW) promove a ligação entre a glicoproteira (b: Ki (GPI b) e u colágeno do subendotélio (adesão plaquetária). O fibrinagênia liga uma plaqueta a outra por meio das glicoroteiras (Ib-IIIa (GP IIb-IIIa) (agregação plaquetária). Fates testement de clottes femilias (ECE)

Avaliação laboratorial

Plaquetometria

A maioria dos laboratórios adota como normal plaquetometrias entre 140.000 c 450.000/mm³. Vale ressaltar que oscilações discretas no número de plaquetas (10-15%) são aceitáveis e presentes em condições normais.

Em geral, a quantificação das plaquetas é realizada por métodos automatizados, reservandose o método manual para casos duvidosos. Entretanto, é recomendável proceder à análise citológica sempre que honver alteração da plaquetometria, com atenção especial às alterações morfológicas e presença de agregados plaquetários que possan produzir uma contagem falsamente baixa do número de plaquetas. Além disso, devese atentar também para a possível interferência de fatores pré-analíticos, como a dificuldade na coleta, aspiração lenta e demora na agitação do tubo.

De menor importância em relação ao número de plaquetas estão outros índices oferecidos por determinados contadores como o VPM (volume plaquetário médio) e o PDW (platelet distribution width), que são análogos ao VCM e RDW dos critrócitos, respectivamente.

Diversas situações podem diminuir ou aumentar a quantidade de plaquetas na circulação. As Tabelas 15.1 e 15.2 listam as principais causas de plaquetopenia (trombocitopenia) e plaquetose (trombocitose).

As plaquetas jovens, recém-saídas da medula óssea, são ricas em RNA e denominadas plaquetas "reticuladas" (em analogia aos reticulócitos). Essas plaquetas podem ser identificadas pela coloração com azul de metileno e, mais especificamente, por meio de alguns contadores automatizados de reticulócitos

modificados para esse fim e citometria de fluxo. Nesse contexto, o número aumentado de plaquetas reticuladas é geralmente associado a plaquetopenias por destruição periférica (diferenciando daquelas causadas por hipoprodução).

Pelo fato da contagem automatizada ser baseada no tamanho das plaquesa (princípio da impedância), uma consideração importante deve ser feita com relação às situações com presença de frequentes plaquetas gigantes, com volume superior 30fL, que deixam de ser contadas pelos analisadores, podendo resultar em falsa plaquetopenia. Da mesma forma, micrócitos ou fragmentos eritrocitários de volume inferior a 25fL (p.ex.: talassemias) podem ser contados como plaquetas produzindo uma falsa plaquetose.

Tabela 15.1

-	Laboration 1
Diminuição da produção	Leucemia, mielodisplasia, aplasia de medula ássea, anemia megalablástica, mielofibrose, mieloftise, infecções, medicações
Sabrevida curta	Imune: púrpura trombocitopênica imunológica, medicações, colagenoses, sindrome antifosfolípide, infecções, púrpura póstransfusional, púrpura neonatal alaimune
	Não imune: coagulação intravascular disseminada, púrpura trombocitopênica trombótica, vasculites
Sequestro	Hiperesplenismo, circuloção extracorpóreo
Diluicão	Transfusão de sanque macica

Tabela 15.2

Principais ca	vsas de plaquetose
_	The same of the sa
Neoplasia	Trombocitemia essencial, policitemia vera, leucemia mieloide crânica, mielofibrose primária
Reacional	Fisialógica, anemia ferropriva, pós-aperatório, pós-esplenectomia, pós- hemorragia (fase de recuperação), recuperação de trombocitopenia prévia, trauma relevante, processos infecciosos e inflamatórios

Forte: Academia de Ciência e Tecnalonia (ACST).

Morfologia plaquetária

As plaquetas são partículas discoides de pequeno tamanho, com diâmetro variando de 1 a 3 µm (cerca de um terço do tamanho do eritrócito normal),

e que apresentam grânulos azurófilos finos dispersos no citoplasma. Quanto à sua distribuição no esfregaço, se o sangue periférico estiver anticoagulado com EDTA, as plaquetas geralmente encontram-se separadas entre si, enquanto na análise do sangue sem anticoagulante nota-se uma tendência natural à agregação.

Denomina-se macroplaquetas as plaquetas de tamanho aumentado geralmeior que o dos eritrócitos e linfócitos típicos. É importante destacar que o volume plaquetário médio tende a aumentar quando a proliferação de plaquetas está acelerada, uma vez que as plaquetas recém-formadas tendem a ser maiores. Essa e outras causas de aumento do volume plaquetário encontram-se listadas na Tabela 15.3.

Tabela 15.3

Principais causas associadas à presença de plaquetas com tamanho aumentado

-

Sindrome de Bernard-Soulier*

Anomalia de Chédiak-Higashi*

Anomalia de May-Hegglin*

Doença de von Willenbrand tipo plaquetário

Síndrome das plaquetos cinzentas*

_

Púrpura trombocitopênica imunatógica (PTI)*

Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)*

Coagulação intravascular disseminada*

Doenças mieloproliferativas crônicas (pp/ trombocitemia essencial)

Pós-esplenectomia

*Pode haver plaquetopenia. Fazte: Academia de Ciência e Tecnologia (AC&Y).

Função plaquetária

O tempo de sangramento representa a maneira mais simples e rápida de se avaliar a função das plaquetas por meio do tempo de formação do tampão plaquetário. Entretanto, esse teste está sujeito a vários interferentes que podem comprometer o resultado ou a sua interpretação. O princípio básico consiste numa incisão na pele, com comprimento e profundidade padronizados, após

a qual conta-se o tempo entre o momento da incisão até a parada do sangramento. As incisões podem ser realizadas no lóbulo da orelha (método de Duke) ou no antebraço (método de Ivy) com o auxílio de um manguito de pressão inflado. Embora mais invasivo, o último produz resultados mais acurados que o primeiro. Os valores normais variam de 1 a 3 minutos para o método de Duke e de 1 a 7 minutos para o método de Ivy.

O recurso mais indicado para análise da função plaquetária é o teste de agregação plaquetária, que avalia a habilidade de agregação das plaquetas in vitro tanto de forma espontânea como mediada por diferentes substâncias agonistas. Para tanto, utilizam-se equipamentos denominados por agregometros, que medem por meio de espectrofotometria as alterações da densidade ótica em uma suspensão de plaquetas (plasma rico em plaquetas) — mantidas em condições constantes de agitação e temperatura - após a adição de agregantes plaquetários. O teste de agregação plaquetária produz uma curva bifásica, em que a primeira onda representa o efeito direto do agente agregante (agregação reversivel ou primária) e a segunda, a reação de liberação de mediadores plaquetários (agregação irreversivel ou secundária) (Figura 15.6). Os agentes agregantes mais utilizados nesse teste são ADP, adrenalina, colágeno e ristocetina.

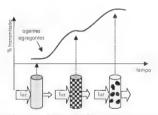


Figura 15.6 – Teste de agregação plaquetária. O gráfico representa a porcentagem de transmissão de luz através do plasma rico em plaquetas em função do tempo.

Fonte: Academia de Ciência e Tecnologia (ACRT).

A prova do laço pode ser também utilizada no estudo da função plaquetária, embora seja pouco específica para este fim. Esse teste avalia a permeabilidade ou fragilidade capilar mediante o aumento da pressão vascular interna feita por garroteamento do retorno venoso. O aparecimento de mais de cinco petéquias em uma área de 25 cm² de pele denota teste positivo, que pode decorrer tanto de anormalidades qualitativas ou quantitativas das plaquetas, como de defeito vascular.

A retração do coágulo representa a fase final da coagulação e pode ser usada também na avaliação da função plaquetária. O resultado normal é a retração completa, ao passo que a ausência da mesma denota disfunção plaquetária, embora possa ser influenciada pela plaquetopenia, hematócrito e quantidades alteradas de trombina e fibrinogênio.

Citometria de fluvo

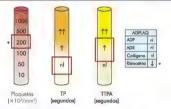
A utilização de anticorpos monoclonais permite a identificação de estruturas plaquetárias como a glicoproteina Ib (CD42b), glicoproteína Ilb (CD41) e glicoproteína Illa (CD61). Portanto, essa técnica tem se mostrado valiosa na confirmação diagmóstica de casos duvidosos de plaquetopatias.

Doenca de von Willebrand

Esta doença representa o tipo mais frequente de coagulopatia hereditária (cerca de 1% da população) e é causada por mutações no gene que codifica o fator de von Willebrand (FvW). O FvW é uma glicoproteína grande e multimérica, secretada pelo endotélio e por megacariócitos, que apresenta duas funções básicas: promover a adesão plaquetária e carrear e estabilizar o fator VIII. Desse modo, as manifestações hemorrágicas, quando presentes, decorrem da disfunção plaquetária ou da atividade reduzida do fator VIII. A beterogeneidade clínica e laboratorial dessa doenca permitiu a sua subclassificação em diferentes subtipos: tipo 1 - deficiência quantitativa parcial do FvW; tipo 2A - defeito qualitativo pela ausência de multímeros grandes (e muito ativos) do FvW; tipo 2B (tipo plaquetário) - defeito qualitativo pela grande afinidade e ligação do FvW às plaquetas, que diminui a concentração de FvW livre circulante; tipo 2M – defeito qualitativo que não é causado pela ausência de grandes multímeros; tipo 2N - defeito qualitativo pela diminuição da afinidade entre o FvW e o FVIII; e tipo 3 - deficiência quantitativa quase completa do FvW, com grave repercussão clínica. A avaliação laboratorial inicial revela, na maioria dos casos, plaquetometria normal, tempo de sangramento alongado e, devido à diminuição da atividade do fator VIII em alguns casos, o TTPA se mostra alterado, enquanto o TP encontra-se normal. O teste de agregação plaquetária revela hipoagregação com ristocetina, cuja ação agonista depende da presença do FvW. No contexto laboratorial, o tipo 2B representa a exceção, uma yez que geralmente cursa com plaquetopenia discreta e apresenta agregação normal (ou até aumentada) com ristocetina. O diagnóstico específico usualmente requer a determinação quantitativa do antígeno do FvW, cofator da ristocetina, dosagem do fator VIII e, se disponível, a análise dos multímeros do fator de von Willebrand, a qual permite a determinação do subtipo.



Sumário das alterações hematológicas



"Exceto tipo ZB (plaquetopenia a ASPLAQ normal com ristocetina).

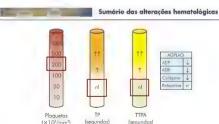
TP = tempo de protrambino; TTPA = tempo de trombopiostina parcial atfrada; ABPLAQ = teste de agregação plaquetária; ADP = adescrisa dilostato; ADP = adescrisa

emaglobina	Normal
Leucometria	Normal
INR	Normal
Deficiêncio de fotor	Único (fator de von Willebrand)
Tempo de songramento	Prolongado
Agregação plaquetária	Hipoagregação com ristocetina
Citologia	Sem alterações específicas

Trombastenia de Glanzman

Trata-se de uma plaquetopatía rara, de herança autossômica e recessiva, em que a base molecular da alteração plaquetária é a perda ou disfunção da glicoproteína IIb-IIIa. A alteração nessa glicoproteína, que em condições normais atua como receptor do fibrinogênio, resulta no déficit da agregação plaquetária. O quadro clínico é variável e geralmente se inicia ainda na infancia, com sangramentos cutâneos, gengívais ou pós-extração dentária; nas mulheres é frequente a menorragia. Laboratorialmente, não há alteração do número ou da morfologia plaquetária. Já os testes de função plaquetária apresentamse muito alterados, com tempo de sangramento prologado e hipoagregação plaquetária com vários agonistas (ADP, adrenalina e colágeno), exceto ristocetina. A imunofenotipagem revela diminuição da expressão dos marçadores CD41 e CD61.





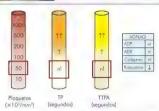
TP = tempo de protrombino; TIPA = tempo de tromboplestino percial ativado; AGPLAQ = teste de paraqueto ploquetório: ADP = adenecian dificalete: ADR = adenecia.

Memoglobino	Normat
Leucometria	Normal
INR	Normal
Deficiência de fator	Ausente
Tempo de sangramento	Prolongado
Agregação plaquetária	Hipoagregação com ADP, adrenalina e colágeno; normal com ristocetina
Fitologia	Sem alterações específicas

Sindrome de Bernard Soulier

Esta síndrome rara, de origem autossômica e recessiva, caracteriza-se por disfunção plaquetária, plaquetopenia e tendência de sangramento. A base molecular da doenca consiste na deficiência da glicoproteína Ib-IX, que atua como receptor do FvW na membrana plaquetária. Isso prejudica notadamente o mecanismo de adesão plaquetária, alterando testes como o tempo de sangramento e a agregação plaquetária, em que se observa hipoagregação com ristocetina. Embora esta última alteração também seja comum na doença de von Willebrand, a adição de FvW não corrige a hipoagregação presente na síndrome de Bernard Soulier, o que auxilia no diagnóstico diferencial. O quadro clínico caracteriza-se por sangramentos mucocutâneos, menorragia e, ocasionalmente, hemorragias gastrointestinais. Nos homozigotos, o distúrbio hemorrágico é mais intenso e a plaquetopenia tende a ser acentuada com plaquetas gigantes com função anormal. Na heterozigose, as manifestações hemorrágicas são geralmente leves ou ausentes, e a plaquetopenia é discreta, também com presenca de plaquetas gigantes, mas com função normal. Nessa síndrome, a plaquetopenia geralmente decorre da diminuição da sobrevida das plaquetas, e a presença de frequentes macroplaquetas e plaquetas gigantes justifica a anisocitose plaquetária significativa que acompanha o quadro. A análise imunofenotípica revela diminuição da expressão de CD42a, CD42b e CD42d.





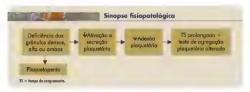
TP = tompo Ab protrombina; TIPA = tompo de trombopéestina parcial ativado; ASP/AA) = teste de agregação ploquetória; ASP = adenosina diferinte; ADR = adenosina diferinte; ADR = adenosina.

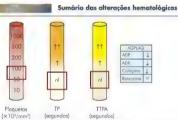
Flemoglobina	Normal
Leucometria	Normal
INR	Normal
Deficiência de fator	Ausente
l'empo de sangramento	Protongado (> 20 minutos)
Agregação plaquetário	Hipoagregação com ristocetina, não carrigida pela adição de plasmo contendo fivo
Citologia	Frequentes macroplaquetas e plaquetas gigantes; anisocitose plaquetória

Doença do pool de armazenamento plaquetário

O principal mecanismo causador deste raro grupo de doenças é a deficiência do conteúdo dos gránulos plaquetários (densos, alía ou ambos), que prejudica a hemostasia primária e propicia a ocorrência de sangramentos mucocutâneos. A deficiência dos gránulos densos pode estar associada a outras doenças hereditárias como as síndromes de Hermansky-Pudlak (albinismo oculocutáneo, depósito tipo ceroide em macrófagos do SRE e tendência a sangramento); Wiskott-Aldrich (plaquetopenia, infecções recorrentes e eczema); Chediak-Higashi (albinismo oculocutáneo parcial, infecções recorrentes, tendência a sangramentos e lisosomos gigantes em fagócitos) e sindrome TAR (trombocitopenia associada a auséncia do rádio). A deficiência de grânulos alfa é representada pela doença da plaqueta cinzenta, ao passo que a deficiência mista reúne as alterações presentes nos grânulos densos e alfa. O hemograma desses pacientes pode revelar plaque-topenia de leve a moderada intensidade, sendo que a morfologia plaquetária é

normal na maioria dos casos, exceto na síndrome da plaqueta cinzenta, em que as plaquetas são grandes e agranulares. O tempo de sangramento pode ser prolongado e o teste de agregação plaquetária apresenta resultados semelhantes aos do uso de aspirina, revelando hipoagregação com ADP e ATP, principalmente na 2º onda, e diminição ou ausência de resposta a ocolágeno, notadamente na deficiência de grânulos alfa; a resposta a ristocetina é normal.





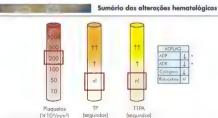
TP — tempo de protrumbino; TTPA — tempo de tromboplastina parcial ativada; AGPLAQ — teste de agração plaquetária; ADP — adescrista dilostato; ADP — adescrista

Hemoglobina	Normal
Leucometrio	Normal
INR	Normal
Deficiência de fator	Ausente
Tempo de sangramento	Prolongado (> 20 minutos)
Agregação plaquetária	Hipoagregação com ADP (2ª ondo), adrenalina (2ª ondo) e colágeno; normal com ristocetina
Citologia	Marfologia plaquetária normal, exceto na síndrome da plaqueta cinzenta (plaquetas grandes e agranulares) e na síndrome de Wiskatt- Aldrich (plaquetas pequenas)

Antiagregantes plaquetários

O ácido aceilsalícilico (aspírina) é o antiagregante plaquetario mais utilizado na prática clínica para prevenir a recorrência de eventos tromboembólicos arteriais como o acidente vascular cerebral e o infarto agudo do miocárdio. O mecanismo de ação da aspírina bascia-se na inativação irreversível da enzima cicloxigenase, o que impode a produção de tromboxane A₂ – um composto pró-agregante produzido a partir do ácido araquidônico – inibindo a agregação das plaquetas durante todo o seu tempo de vida. Embora o hemograma não se altere na maioria dos casos, a modificação da função plaquetária pelo uso desse medicamento pode ser atesada pelo prolongamento do tempo de sangamento e pelo teste de agregação plaquetária, que revela hipoagregação com ADP e ATP, notadamente na 24 onda. O clopidogrel e a ticlopidina pertencem à outra classe de antiagregantes que agem de forma distinta da aspírina, bloqueando irreversivelmente o receptor do ADP das plaquetas. Essa classe de drogas pode causar plaquetopenía e, por vezes, neutropenía.





*Hipongregação na 24 o nda.

TP — tempo de protrombino; TIPA — tempo de tromboplestina parcial ativedo; AGPLAQ — teste de agregação plequelória; ADP — adenosina difestate: ADP — adenosina difestate: ADP — adenosina.

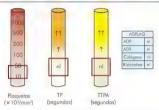
Memoglobino	Normal
Leucometria	Normal
INR	Normal
Deficiência de fator	Ausente
Tempo de sangramento	Prolongado (em alguns casos)
Agregação plaquetária	Hipoagregação com ADP (2ª onda), adrenalina (2ª onda) e colágeno; normal com ristocetina
Citalogia.	Sem alterações específicas

Púrpura trombocitopênica imunológica (PTI)

A PTI é uma doença caracterizada pela produção de autoanticorpos contra as plaquetas, que causam a destruição das mesmas no sistema reticuloendotelial, notadamente no baco, abreviando consideravelmente a sua sobrevida na circulação. Embora a destruição periférica das plaquetas represente o mecanismo predominante, a incapacidade dos megacariócitos na medula óssea em aumentar a trombopoiese contribui para o quadro. Cerca de metade dos casos é de etiologia desconhecida, enquanto a outra parte encontra-se associada a colagenoses e neoplasias, entre outras doencas. Dependendo do tempo de duração, a PTI pode ser classificada em recém-diagnosticada (inferior a três meses), persistente (de três a doze meses) ou crônica (mais de doze meses). As formas agudas, de menor tempo de duração, acometem principalmente crianças, tem início abrupto e, com frequência, são precedidas por quadro infeccioso viral inespecífico. A apresentação na maioria dos casos consiste em manifestações hemorrágicas transitórias em pele e mucosas, e plaquetometrias reduzidas, geralmente abaixo de 20.000/mm3. A doença é autolimitada em cerca de 90% dos casos e os sangramentos graves são raros, mesmo com plaquetopenias acentuadas. A PTI crônica é mais frequente em adultos (principalmente nas mulheres) e o risco de sangramentos é maior, com probabilidade de tratamento com corticosteroides, imunoglobulina intravenosa ou esplenectomia, entre outros. Cerca de 80% dos pacientes com PTI apresentam autoanticorpos (principalmente IgG) detectáveis na membrana plaquetária. especificamente contra a glicoproteína IIb-IIIa. A plaquetopenia varia de moderada ou acentuada intensidade, embora sangramentos mais intensos sejam raros com contagens superiores a 20.000/mm3. No hemograma dos pacientes com PTI, além da plaquetopenia, o volume plaquetário médio (VPM) e o PDW encontram-se elevados devido à presença de frequentes macroplaquetas no sangue periférico. O mielograma, quando indicado, revela megacariócitos em número normal ou aumentado.



Sumário das alterações hematológicas

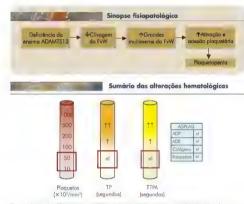


TP = tempo llé protrombino; TIPA = tempo de tromboplastina parciel ativado; AGPLAQ = teste de agregação plaquetéria; ADP = adenasina difertate. ADP = admentina.



Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)

A PTT é uma síndrome caracterizada pela presença de anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia, febre, alterações neurológicas e renais. Essa doença é causada pela deficiência da enzima ADAMTS13, que é responsável pela clivagem das macromoléculas do fator de von Willebrand em fragmentos menores. Consequentemente, há aumento da quantidade dos grandes multímeros circulantes desse fator, que potencializam a ativação e a adesão plaquetária ao endotélio, dificultando o trânsito das hemácias dentro dos vasos (anemia hemolítica microangiopática) e causando plaquetopenia. No sangue periférico observase plaquetopenia de variável intensidade, além de anemia e poiquilocitose com presença de frequentes esquisécitos. O diagnóstico exige alto grau de suspeição, uma vez que nem sempre todas as alterações estão presentes, e o tratamento consiste na realização de plasmaferese utilizando plasma fresco congelado como fluido de reposição.

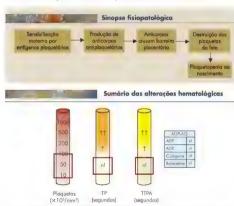


TP — tempo de protrambina; TIPA — tempa de tromboplastina parcial ativada; AGPLAQ — teste de agregação plaquetária; ADP — adenacida dilostato; ADR — adenacida.

Memoglobina	Diminuída
Leucometria	Normal
INR	Normal
Deficiência de fator	Ausente
Tempo de songramento	Normal ou prolongado (devido à plaquetopenia)
Agregoção plaquetária	Normal
Citologia	Poiquilocitose com frequentes esquizócitos

Púrpura neonatal aloimune

Esse tipo de púrpura é responsável por cerca de 20% das plaquetopenias observadas em neonatos. O mecanismo inicia-se pela imunização da mãe por aloantígenos plaquetários oriundos do feto (herdados do lado paterno) ou de gestações e transfusões prévias, que provocam a formação de aloanticorpos maternos que cruzam a placenta e se ligam às plaquetas fetais, provocando a sua destruição pelo sistema reticuloendotelial, Trata-se, portanto, de condição análoga à doença hemolítica perinatal, exceto pelo fato das plaquetas serem o alvo principal dos anticorpos, notadamente o antígeno plaquetário HPA-la, e pela possibilidade da doenca se manifestar ainda na primeira gestação. Na maioria dos casos a plaquetopenia é discreta e os neonatos são assintomáticos. No entanto, nos casos com plaquetopenias acentuadas (< 20.000/mm3), podem ocorrer complicações hemorrágicas ao nascimento ou algumas horas após o mesmo, sendo a hemorragia intracraniana a mais grave delas. O tratamento é indicado apenas para neonatos com sangramentos ou plaquetopenia < 30,000/mm3 e consiste em transfusões de plaquetas fenotipadas. preferencialmente negativas para o antígeno envolvido. A maioria dos casos apresenta resolução espontânea dentro de poucas semanas do nascimento.



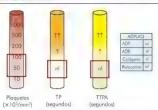
TP = tempo de protrombino; TIPA = tempo de trombophestino parcial ativado; ASPLAQ = testa de agragação ploquatório; ADP = adanosino diferente; ADP = adrenalina.

Hemoglobino	Normal
Leucometria	Normal
INR	Normal
Deficiência de fator	Ausente
Tempo de sangramento	Normal ou prolongado (devido à plaquetopenia)
Agregação plaquetária	Normal
Citologia	Sem alterações específicas

Plaquetopenia induzida por medicamentos

Vários medicamentos estão associados à ocorrência de plaquetopenia isolada, com destaque para heparina, quinina, sais de ouro, sulfonamidas, tiazidas, rifampicina, penicilina, diazepam, entre outros. Na maioria dos casos, o mecanismo é a produção de anticorpos antiplaquetários contra complexos formados entre a medicação e as plaquetas, ou entre a mesma e proteínas plasmáticas que então aderem à plaqueta. O quadro clínico caracteriza-se pelo aparecimento súbito de petéquias, equimoses ou sangramento mucoso após o uso de determinado medicamento. No caso da heparina, a plaquetopenia ocorre geralmente após 5 a 10 días da sua utilização e, paradoxalmente, está associada ao risco de trombose. A suspensão do medicamento responsável pela plaquetopenia geralmente é suficiente para a resolução espontânea do quadro, embora alguns pacientes necessitem de corticosteroides, transfusão de plaquetas ou até mesmo anticoagulação alternativa.





TP = tempa de protrombina; TTPA = tempo de tromboplestine parcial ativado; AGPLAQ = teste de agregação ploquetárie; ADP = adenosian difuístos ADP = admention

Hemoglobino	Normal
Leucometria	Normal
INR	Normal
Deficiência de fator	Ausente
Tempo de sangramento	Normal ou prolongado (devido à plaquetopenia)
Agregação plaquetária	Normal
Citologia	Sem alterações específicas

Febre hemorrágica por vírus

As febres hemorrágicas são apresentações potencialmente letais de certas infecções virais, como dengue, febre amarela, infecçõe por arenavirus e hantavirus. Essa doença caracteriza-se por provocar extravasamento de plasma para o terceiro espaço com consequente hemoconcentração (elevação do hematócrito) e coagulopatia resultando em trombocitopenia. No caso da dengue, a febre hemorrágica surge quando pacientes que já foram infectados e encontram-se imunes a um dos quatro sorotipos são infectados por outro sorotipo. Nesse caso, os anticorpos produzidos na primoinfecção se ligam, mas não conseguem neutralizar o novo virus, criando um complexo imune que é rapidamente reconhecido e internalizado por macróagos, que então se tornam avos de células citotóxicas devido à replicação viral no seu interior. Esses macrófagos infectados, que são atacados e destruidos, liberam tromboplastina e mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral, que iniciam a coagulação e afetam as células endoteliais, causando plaquetopenia e aumento da permeabilidade vascular. Os fenômenos hemorrágicos como equimoses

cutáneas, epistaxe, gengivorragia surgem por volta do 2º ou 3º dia de infecção, e podem ser acompanhados de hepatomegalia, dor abdominal, vômitos, hipotensão e choque. O diagnóstico da febre hemorrágica baseia-se na prova do laço positiva, elevação de 20% no hematócrito e plaquetometria < 100.000/mm².



TTPA

(sequindos)

TP = tempo de protrambino; TTPA = tempo de trombopiastina parcial atirada; AGPLAQ = teste de agregação plaquestária; ADP = adencista dilostato; ADP = adencista.

TP

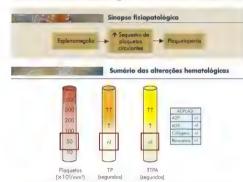
(segundos)

remoglobino.	Normal (hematócrito aumentado)
Leucometria	Diminuída, normal ou aumentada
INR	Normal ou aumentado
Deficiência de lator	Ausente
Tempo de sangramento	Normal ou prolongado (devido à plaquetopenía)
Agregação plaquetário	Normal
Citalogia	Sem alterações específicas nas plaquetas; presença de linfócitos atípicos

Plaquetos (×103/mm3)

Sequestro esplênico

O mecanismo da trombocitopenia induzida pelo baço pode decorrer da fagocitose e destruição de plaquetas lesadas ou sequestro de grande quantidade de plaquetas normais. Vale ressaltar que, em condições normais, o baço retém um terço do pool de plaquetas circulantes, que são prontamente mobilizadas de volta à circulação quando há necessidade. Assim, o aumento do volume do baço em determinadas situações pode causar o sequestro de 50% a 90% das plaquetas circulantes. Dentre as condições comumente associadas à esplenomegalia destacam-se a hipertensia por esta, malária, esquistossomose, leishmaniose, esferocitose hereditária, hemoglobinopatas, leucemia mieloide crônica, determinados linfomas, mielofibrose, doença de Gaucher, entre outras. O tratamento geralmente é directionado à doenca de base.

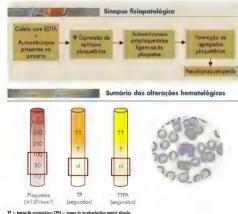


TP = tempo de profrombino; TTPA = tempo de tromboplestino pascial ativado; AGPLARI = teste de agregação ploquetória; ADP = adenacios diferiale; ADR = adenacios

femoglabina	Normal ou diminuída
Leucometria	Normal ou diminuída
NR	Normal
Deficiência de fator	Ausente
Tempo de sangramento	Normal au prolongado (devido à plaquetopenia)
Agregação ploquetária	Normal
Sitologia	Sem alterações específicas

Pseudoplaquetopenia

Denomina-se de pseudoplaquetopenia a falsa diminuição da contagem de plaquetas de origem artefatual, devido à formação de agregados plaquetários in vitro induvida pelo anticoagulante, notaclamente o EIDTA, lsos reduz o número de plaquetas
livres que podem ser contadas pelos contadores automatizados, ocasionando uma
falsa plaquetopenia de variável intensidade. Esse fenômeno é mediado por autoanteorpos, geralmente da classe [gM, dirigidos contra epitopos plaquetários que são
expressos na presença do EDTA. A análise citológica do sangue periférico é fundamental nesses casos, pois revela plaquetas frequentemente agrupadas e, por vezes,
satelitismo plaquetário (plaquetas disposas ao redor dos neutrófilos) nos esfregaços obtidos das amostras colhidas com EDTA. Tanto a agregação in vitra, quanto o
satelitismo, não têm significado clínico, mas as duas detecções são importantes para
evitar investigações e utatamentos desnecessários. Nesse contexto, algumas manobras podem ser úteis para elucidação do quadro, como o aquecimento da amostra
a 37 °C, utilização de cirrato de sódio como anticoagulante, coleta e processamento
imediato da amostra sem anticoagulante e contagem manual das plaquetas.



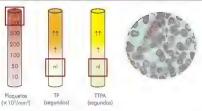
Hemoglobina	Nomal
Leucometria	Nomol
INR	Normal
Deficiência de fator	Ausente
Tempo de sangromento	Nomal
Agregação plaquetária	Nomol
Citologia	Presença de frequentes agregados plaquetários; pode haver disposição das plaquetas ao redor dos neutráfilos (satelitismo)

Trombocitemia essencial

As neoplasias mieloproliferativas frequentemente são acompanhadas de plaquetose, notadamente a Trombocitemia Essencial. Essa neoplasia é mais prevalente em idosos e no sexo feminino, tendo como características clínicas a esplenomegalia e o risco de trombose ou hemorragia, resultantes da disfunção plaquetária que acompanha o quadro. Cerca de metade dos casos apresentam a mutação genética adquirida IAK2, o que auxilia no diagnóstico, que até então se fundamentava principalmente na exclusão de outras patologias e quadros reacionais. O hemograma nessa doença caracteriza-se por plaquetose acentuada, geralmente acima de 1.000.000/ mm3, com presenca de plaquetas grandes e agranulares, além de intensa anisocitose plaquetária, refletidas pelos aumentos de VPM e PDW. Por vezes, é possível observar núcleos circulantes de megacariócitos. A análise da medula óssea revela número elevado de megacariócitos, de tamanho aumentado em sua majoria, exibindo hiperlobulação nuclear acentuada e citoplasma maduro. O tratamento, quando necessário, é direcionado à prevenção de trombose e hemorragia, e consiste no uso de antiagregantes e agentes citostáticos como a hidroxiureia.



Sumário das alterações hematológicas



TP = 1empo de protrombina; TTPA = tempo de tromboplastina parcial ativada

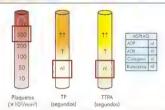
Hemoglobina	Normal ou diminuída
Leucometria	Normal ou aumentada
INR	Normal
Deficiência de fator	Ausente
Tempo de songramento	Normal ou aumentado
Agregação plaquetária	Normal ou alterada
Citologia	Anisocitose plaquetória acentuada com frequentes macroplaquetas, plaquetos gigantes e grumos plaquetários

Plaquetoses reacionais

A elevação reacional do número de plaquetas pode ocorrer em determinadas condições como são os casos de processos infecciosos e inflamatórios, cirurgias e traumas, neoplasias e deficiência de ferro. Ao contrário das plaquetoses primárias, como a Trombocitemia Essencial, nos quadros reacionais a plaquetometria dificilmente ultrapassa a contagem de 1.000.000/mm² e os testes de função plaquetária são normais na maioria dos casos. Além disso, a documentação de ferropenia pelo perfil bioquímico do ferro ou a elevação das provas de função inflamatória como VHS, proteína C reativa e fibrinogênio favorecem a hipótese de plaquetose reacional. A normalização da plaquetometria geralmente ocorre com a resolução da doenca ou situação de base.



Sumário das alterações hematológicas



TP = tempo de protrombino; TIPA = tempo de tromboplestina parcial ativada; ABPLAQ = testa de agregação plaquetária; ADP = adenasina diferénce; ADR = adenasina.

rtemoglobina	Normal ou diminuida (dependendo da doença de base)	
Leucomerna	Variável (dependenda da doença de base)	
INR	Normal	
Deficiência de fator	Ausente	
Tempo de sangramento	Normal	
Agregação plaquetário	Normat	
Ritologia	Sem alterações específicos	



CAPÍTULO 16

Coagulopatias adquiridas e hereditárias

Introdução

A hemostasia secundária ou coagulação propriamente dita é o mecanismo pelo qual os fatores de coagulação plasmáticos, fator tecidual e cálcio, interagem após uma lesão vascular, para formar o coágulo de fibrina. Nesse contexto, as plaquetas fornecem a superificie que abriga o processo da coagulação e interagem com a fibrina para estabilizar o coágulo formado.

Fisiologia da coagulação

A fisiologia da coagulação é um dos exemplos mais explicitos que regem o controle das atividades celulares e do equilibrio homeostático. No mesmo momento em que ocorre a indução à agregação plaquetária, há também fatores que induzem à antiagregação, em um controle extraordinário que mantém o tampão plaquetário pelo tempo suficiente para dar início à atuação dos fatores procoagulantes e anticoagulantes. Desse modo, a cascata da coagulação é apenas um simbolismo boquímico, quase unilateral, do que realmente ocorre no organismo.

Cascata da coagulação

Simultaneamente à formação do tampão plaquetário (fase final da hemostasia primária), ocorre ativação dos fatores de coagulação (hemostasia secundária), a qual segue um padrão de cascata e culmina na formação do coágulo, composto de plaquetas e fibrina.

Os fatores da coagulação são proteínas serases (proenzimas) geralmente produzidas pelo figado que, em condições normais, circulam na forma inativa e com meia-vida variável (Tabela 16.1). Esses fatores integram a caseata da coagulação, que tem sido tradicionalmente dividida em três vias extrínseca, intrínseca e comum (Figura 16.1). Essa divisão é apenas didática, pois facilita a interpretação dos testes laboratoriais que avaliam a coagulação. Biologicamente, a ativação da caseata da coagulação é um processo dinâmico que envolve plaquetas ativadas, componentes plasmáticos e a participação de fatores de diferentes vias da coagulação.

Tabela 16.1

ter-	-	-	-
I	Fibrinogênio	Figado	3 a 5 dias
II	Protrombina	Figado	~ 72 horas
III	Fator tecidual ou trambaplastina	•	
IV	Cálcio		
V	Proacelerina	Figado	15 = 36 horas
VII	Proconvertina	Figado	4 a 6 horas
VIII	Fator anti-hemofilico A	Figado*	10 a 12 horas
IX	Fator anti-hemofilico B	Fígado	18 a 40 horas
Х	Fator de Stuart	Fígado	24 a 40 horas
XI	Antecedente da tromboplastina	Figado	40 a 84 horas
XII	Fator de Hagemon	Não estabelecido	52 a 60 horas
XIII	Fator estabilizador da fibrina	Figado/megacoriócito	50 ■ 70 horas

^{*} Pade circular na forma ativa com o fator de von Williebrand, produzido polas células endateliais e megocariócita Fonte: Academia de Ciència e Tecnologia (ACET).

Lowe: vranemes de riencia e recrotodia hyres.

A ativação da cascata da coagulação pode se proceder de duas formas:

• Via do fator tecidual (FT); ocorre quando uma lesão vascular expõe o fator tecidual presente nas células lesadas e nos monócitos aderidos ao endotello danificado, propiciando a sua ligação ao fator VII, formando um complexo ativado 'fator tecidual-fator VII', responsável pela iniciação da via extrinseca da coagulação. Essa é n forma predominante da ativação da coagulação in vivo.

 Via da ativação pelo contato: ocorre quando o fator XII entra em conato com uma superfície com carga negativa de um vaso lesado ou material estranho, como o vidro, iniciando a fase de contato, que envolve outros fatores como a pré-calicrefna, o cininogênio de alto peso molecular e fator XI. Esse é o modelo de iniciação da via intrinseca.

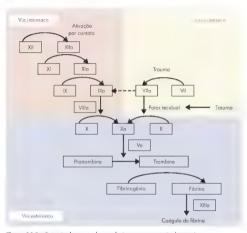


Figura 16.1 – Ilustração da cascata da coogulação com representação de suas vias. Fonto: Academia de Clinda o Tecnologia (ACAT).

A geração de trombina a partir do seu precursor, a protrombina, representa o evento mais importante da coagulação. A principal função da trombina é mediar a conversão do fibrinogênio em fibrina, que é um importante componente estrutural do coágulo. A trombina ativa também os fatores VIII e V, bem como o seu inibidor, a proteína C, além do fator XIII, que forma pontes que interligam as traves de fibrina.

Modelo da cascata da coagulação com base em superfícies celulares

Este modelo explica de forma biologicamente correta os eventos que compõem a ativação da coagulação in vivo, e respalda a observação de que a hemostasia necessita que substâncias procoagulantes ativadas permaneçam localizadas no local da lesão propiciando a formação do tampão plaquetário e do coágulo de fibrina apenas neste local. Neste contexto, são representadas as seguintes fases:

- Iniciação: nesta fase, células que expressam o FT (p. ex.: células tecidulas lesdas, células endoteliais e monécitos) são expostas a fatores circulantes como o VII, X e protrombina. A ligação do FT ao fator VII, forma o complexo FT/fator VIIa, que ativa algumas moléculas de fator IX e fator X, lesvando à geração de trombina em pequena quantidade. Mesmo em condições normais, esta fase ocorre de forma constante e em baixa atividade para manter o sistema vascular de prontidão para responder imediatamente a qualquer lesão tecidual.
- Amplificação: a pequena quantidade de trombina gerada na fase anterior ativa as plaquetas que já haviam aderido ao local da lesão durante a hemostasia primária. As plaquetas ativadas liberam fator V, atraem fatores de coagulação para a sua superfície e dissociam o complexo fator VIII/fator de von Willebrand (FwW), permitindo que o FvW passe a mediar a adesão de mais plaquetas ao local da lesão. Além disso, o fator XI também é ativado na superfície plaquetária pela trombina gerada na fase de iniciação. Esses eventos, portanto, resultam na concentração de plaquetas que abrigam fatores de coagulação ativados, iniciando rapidamente a fase de propagação.
- Propagação: o número de plaquetas aumenta no local da lesão e o fator IX ativado na fase de iniciação ligasea ao fator VIII ativado na superfície plaquetária, formando o complexo tenase que ativa o fator X. O fator X ativado rapidamente se associa ao fator V formando o complexo protrombinase que, por sua vez, converte grande quantidade de protrombina em trombina. Por fim, a trombina cliva o fibrinogênio em fibrina, cujos monômeros se polimerizam para formar um coágulo soltivel. A trombina chita ativa o Fator XIII que se liga aos monômeros de fibrina, estabilizando o coágulo.

Cofatores da coagulação

- Cálcio: promove a ligação dos fatores da coagulação (fatores XI e X ativados) ao componente fosfolípide da membrana plaquetária, além de ser necessário em outros pontos da cascata da coagulação.
- Vitamina K: promove a carboxilação hepática dos fatores II, VII, IX, X, proteína C e S, tornando-os ativos.

Inibidores da coagulação

- Proteínas C e S: são proteínas vitamina K-dependentes produzidas no figado. A proteína C é ativada pela trombina na presença de trombomodulina, e combina-se com a proteína S para que ambas exerçam sua ação anticoagulante por meio da degradação dos fatores V e VIII ativados. A proteína C ativada também anresenta ação pré-fibrinolítica.
- Antitrombina III: é um dos inibidores mais potentes da coagulação, produzido principalmente no figado, que inativa proteínas serases, notadamente a trombina e os fatores X, IX e XII ativados. A antitrombina III é ativada pela heparina.
- Inibidor da via do fator tecidual: limita a principal via de coagulação in vivo, inibindo o potencial de ativação do fator tecidual sobre os fatores VII e X ativados. É produzido principalmente pelas células endoteliais.

Fibrinólise

A fase final da hemostasia consiste na reorganização e absorção do coágiulo por meio de um processo denominado por fibrinóiise. Esse processo é conduzido essencialmente pela plasmina, uma enzima que degrada a fibrina (ou o fibrinogénio), produzindo produtos de degradação da mesma (PDF). A plasmina é produzida a partir do plasminogénio liberado pelas células endoteliais, e cesa reação é catalisada principalmente pelo ativador do plasminogênio tecidual e pela uroquinase.

A Figura 16.2 ilustra o equilíbrio entre a formação e a degradação da fibrina.

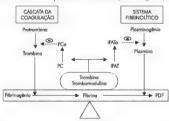


Figure 16.2 - Equilibrio entre a formação e us degradoção do fibrina. A cascata da coagulação promove a produção de trambina, que cotalis a a conversão de fibrinaçõesia em fibrina. O sistema fibrinativa gera a plasmina, que catalisa a solubilização da fibrina. O complexo trambinar frembomodulina reduz a produção de trambina por meio da atrocação da proteira C e também suprime o fibrinalise por meio da produção de IFATO.

E aprima C FC e proteca factore, ETC - sistem de fibrilativa strateg para fuero fibrinalise por meio da produção de IFATO.

E aprima C FC e proteca factore, ETC - sistem de fibrilativa strateg para fuero fibrinativa fibrilativa strateg para mentalismos por meio de produção de IFATO.

Extendidado FC PC - proteca factore, ETC. 2001 1983.75 VI.S. VI.

Avaliação laboratorial

A integridade do funcionamento das diferentes vias da coagulação é tradicionalmente avaliada por meio dos tempos de protrombina (TP) e tromboplastina parcial ativada (TTPA). O tempo de coagulação é um teste robusto e consideravelmente menos específico que o TP e o TPA, sendo pouco utilizado na prática clínica por essa razão.

Tempo de protrombina (TP): avalia o tempo de formação do coágulo a partire da adição de fator tecidual (ou tromboplastina) e cálicio ao plasma do paciente (amostra colhida com cirato de sódio). Esta reação se inicia pela aivação do fator VII, razão pela qual o teste é útil na avaliação das vias extrínseca e comum da coagulação. O resultado é expresso em tempo (normal: 10-14 segundos), avidade da protrombina (normal: 70-100%), relação paciente/controle (até 1,25) e INR (normal: 0,9-1,25). O INR (international normalizated ratio) foi criado para padronizar em escala mundial os resultados de TP obtidos a partir da utilização de diferentes tipos de fator tecidual. Para tanto, no cácludo do INR, utilizasee um índice corretor (ISI – índice de sensibilidade internacional) fornecido por cada fabricante de fator tecidual: NIR = (TP paciente: /TP normal)³⁴. O INR é utilizado preferencialmente no controle de anticoagulação oral com cumarfnicos.

Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA): avalia o tempo de coagulação do plasma na presença de grande quantidade do fosfolipideo cefalina
e de um ativador de contato (caolin, silica ou ácido elágico). Esse teste avalia o
funcionamento das vias intrínseca e comum, o que engloba todos os fatores da
coagulação, exceto o FVI e XIII. Os resultados são expressos em tempo (normal:
54-5 segundos) e relação TTPA paciente/TTPA controle (normal até 1,25).

A Tabela 16.2 ilustra as principais situações que alteram os tempos da coagulação.

Os prolongamentos do TP ou TTPA podem ser potencialmente patológicos e devem ser investigados. A grande variedade de possibilidades diagnósticas associadas a tais alterações pode ser resumida consideravelmente com uma anamnese detalhada (incluindo detalhamento dos episódios hemorrágicos, comorbidades presentes e medicações em uso), exame fisico mínucioso e a repetição dos tempos de coagulação misturando plasma do paciente (50%) com plasma normal (50%). O TP ou TTPA com adição de plasma normal é um excelente método de triagem, uma vez que a correção do tempo com a adição do plasma normal pode significar deficiência de fator no plasma do paciente, ao passo que a manutenção da alteração do tempo indica possivelmente a presença de um inibidor (ex.: anti-coagulante lúpico, heparina, anticorpo anti-FVII), entre outros).

O encurtamento dos tempos de coagulação pode indicar maior risco de trobose ou sangramento, CIVD ou coleta inapropriada, entre outras situações. Vale também ressaltar que valores de atividade da protrombina acima de 100% não têm significado patológico.

Principais condições hereditárias e adquiridas que prolongam o TP e/ou TTPA

	The second	-	-
	Deficiência de FVII	↑	Normal
	Hemofilia A	Normal	1
	Hemofilia B	Normal	†
Mereditárias	Deficiência de FXI e FXII	Normal	↑
	Deficiência de FV	1	†
	Deficiência de FX ↑	↑	†
	Anticoogulante oral (varfarina)	↑	Normal ou ↑
	Heparina	Narmal ou ↑	↑
	Hepatopatia	↑	Normal ou 1
Adquiridas	Deficiêncio de vitamina K	1	Normal
	CIVD	↑	↑
	Transfusão maciça	1	↑

Forte: Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T).

Além do TP e TTPA, outros testes podem ser utilizados na avaliação da hemostasia secundária, embora com menor frequência:

Tempo de trombina (TT): este teste "pula" a etapa de participação dos fatores de coagulação e mede a conversão de fibrinogênio em fibrina pela adição de trombina ao plasma. O TT é sensível à presença de heparina e inibidores diretos da trombina, e é comumente utilizado na investigação de alterações quantitativas e qualitativas do fibrinogênio.

Fibrinogénio: teste que estima a concentração plasmática do fibrinogênio. O TT se equivale à dosagem do fibrinogênio pelo método de Clauss. O fibrinogênio é uma proteína de fase aguda da inflamação, e sua concentração pode estar elevada nos processos inflamatórios agudos ou crônicos.

Produtos de degradação da fibrina (PDF): utilizado para avaliar a presença de fibrinólise ou fibrinogenólise.

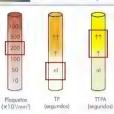
Dimeros-D: são fragmentos resultantes da lise da fibrina estabilizada. Os métodos para análise dos dimeros-D podem ser qualitativos, semiquantitativos ou quantitativos (p. ex.: ELISA). É frequentemente utilizado na suspeita de tromboembolismo venoso, em que um resultado negativo praticamente descarta esta possibilidade. Por outro lado, um resultado positivo não é específico de trombose e pode estar associado a outras situações, notadamente estados inflamatórios.

Fator anti-X ativado (anti-Xa): avalia a atividade anticoagulante de medicações que inibem o fator Xa, tais como heparina, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux ou inibidores diretos do fator Xa (rivaroxabana, apixabana). Neste teste, uma quantidade conhecida de fator Xa é adicionada ao plasma contendo o anticoagulante em uso, propiciando a formação de um complexo entre o fator Xa e a droga. A estimativa da atividade anti-fator Xa da droga é baseada na quantidade de fator Xa livre, que não se ligou à droga.

Hemofilia A

A hemofilia A é uma doença genética, com incidência de 1 caso para 10 mil pessoas, que se caracteriza pela deficiência do FVIII. Pelo fato de ser ligada ao cromossomo X, manifesta-se quase exclusivamente no sexo masculino, embora mulheres possam ser afetadas pela herança de dois cromossomos X afetados ou pelo fenômeno da lionização, quando o mesmo inativa o cromossomo X normal, mantendo o outro (afetado) ativo. Vale ressaltar que nem sempre a doenca é herdada, uma vez que mutações espontâncas são responsáveis por 30% dos casos, A grande variedade de mutações descritas nessa doença determina a intensidade da diminuição da concentração do FVIII e possibilita a classificação da hemofilia em severa (FVIII < 1%), moderada (FVIII entre 1% e 4%) e leve (FVIII entre 5% e 30%). Fenômenos hemorrágicos espontâneos são frequentes nos casos grayes. iniciando-se ainda no primeiro ano de vida e acometendo principalmente articulações e músculos, mas pode ocorrer também em mucosas e, com maior risco de mortalidade, no sistema nervoso central. Na hemofilia, o sangramento que ocorre após um ferimento se caracteriza por uma parada inicial, uma vez que a hemostasia primária encontra-se preservada, mas após algum tempo o mesmo retorna de forma abundante e de difícil controle. O estudo da coagulação revela TP normal e TTPA alongado, que é corrigido pela adição de plasma normal. Não há alteração no número ou função das plaquetas, o que ajuda no diagnóstico diferencial com doença de von Willebrand. O diagnóstico é geralmente confirmado pela dosagem do FVIII. Embora não haja cura para a hemofilia A, a doenca pode ser controlada pela infusão do fator deficiente liofilizado ou recombinante, conforme a necessidade do paciente ou de forma profilática...



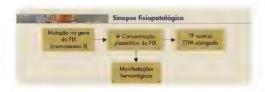


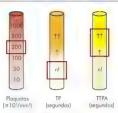
TP = tempo de protrombina; TTPA = tempo de tromhaplestina parcial ativado.

Hemoglobino	Normal
Leucometrio	Normal
INR	Normal
Fator deficiente	Fator VIII
TPA com adição de plasma eomal	Corrige alteração

Hemofilia B

A hemofilia B é uma doença genética ligada ao cromossomo X, com incidência de um caso a cada 60 mil indivíduos, e caracterizada pela deficiência do FIX. Assim como na hemofilia A, a doença afeta principalmente o sexo masculino, os fenômenos hemorrágicos são mais frequentes nos casos graves e o coagulograma revela TP normal e TTPA alongado, com correção após adição de plasma normal. A dosagem do FIX confirma o diagnóstico e o tratamento das complicações consiste na infusão de concentrado de FIX.



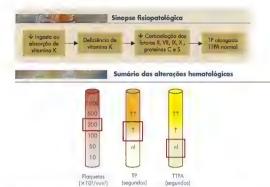


 ${\sf TP}={\sf tempo de protrombien; TTPA}={\sf tempo de tromboplastina parciel ativada.}$



Deficiência de vitamina K

A ingestão de verduras e a flora bacteriana intestinal são as principais fontes de vitamina K. Após a absorção, essa vitamina é armazenada no figado onde atua como cofator da gamacarboxilação que ativa os fatores II, VII, IX, X, proteína C e S da coagulação. A deficiência de vitamina K pode ocorrer em desnutridos graves, pacientes de UTI em uso de antibióticos de amplo espectro (que reduzem a flora intestinal), doença do trato biliar (icterícia obstrutiva) ou má absorção intestinal. Clinicamente, observa-se tendência a sangramentos profusos e os testes da coagulação revelam TP prolongado com TTPA normal. O prolongamento do TP se deve ao fato desse teste ser muito sensível à redução dos fatores vitamina K dependentes, principalmente o fator VII, que apresenta meia-vida mais curta. Pelo fato da vitamina K ter passagem reduzida pela placenta e leite materno, os recém-nascidos constituem um grupo de risco para deficiência desse elemento e, por essa razão, recebem rotineiramente injeção profilática de vitamina K ao nascimento.



TP = tempo de protrombico; TTPA = tempo de tromisoplactica parcial ativada.

Hemoglobina	Normal
Leucometria	Normal
INR	Elevado
Fatores deficientes	Vários
TP. com adicão de plasma norma	Corrige alteração

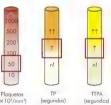
Hepatopatias

A lesão do parênquima hepático decorrente de cirrose, hepatites, infiltração neoplásica, entre outras, é causa frequente de distúrbios variados na hemostasia. Isso ocorre porque o figado produz quase todos os fatores da coagulação, bem como os inibidores da mesma e as proteínas do sistema fibrinolítico. Assim, as hepatopatias avançadas podem causar a diminuição da atividade pró-coagulante pela redução da síntese de fatores da coagulação, notadamente os dependentes da vitamina K. Por outro lado, pode haver também aumento do risco de trombose e CIVD pela redução da concentração das proteínas C e S, das proteínas do sistema fibrinolítico e por disfibrinogenemia. O estudo da coagulação revela alongamento do TP e do TTPA, além de plaquetopenia e disfunção plaquetária. Nesse contexto, a alteração do TP é a mais comum, tornando este teste útil na avaliação da função hepática, juntamente com a dosagem de albumina. O tratamento específico dessa coagulopatia inclui transfusões de plasma fresco congelado e, por vezes, de crioprecipitado e plaquetas, além de infusão de vitamina K.





Sumário das alterações hematológicas



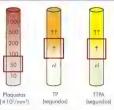
TP = tempo de protrombina; TTPA = tempo de tromboplastina pasciel ativada.

Memoglobino	Normat
Leucometria	Normal
INR	Elevado
Fatores deficientes	Vários
TR. a TTPA com adicão de plasma comol	Corrige alteração

Coagulação intravascular disseminada (CIVD)

A CIVD geralmente é iniciada pela exposição do sangue ao fator tecidual liberado por tecidos lesados (ex.: queimaduras, cirurgias, lesões por esmagamento), células neoplásicas ou endotélio danificado (ex.: toxinas bacterianas, choque, acidose, infecções generalizadas). Essa situação estimula a produção de trombina, que catalisa tanto a formação e depósito de fibrina na circulação, quanto a degradação da mesma, notadamente pela ação da plasmina. Dessa forma, há ativação conjunta da cascata da coagulação e do sistema fibrinolítico, que pode resultar em sangramento (pelo consumo dos fatores da coagulação), trombose ou necrose tissular hemorrágica, dependendo do mecanismo predominante. Nos casos de CIVD de baixa atividade, geralmente de instalação crônica, o consumo dos fatores da coagulação é compensado pela produção hepática, minimizando a intensidade dos sintomas e das alterações laboratoriais. Por outro lado, nos casos de CIVD com manifestação plena, a coagulopatia, representada pelo alongamento do TP e do TTPA, resulta do consumo excessivo dos fatores de coagulação pelos trombos formados, em uma intensidade que a produção hepática não consegue compensar. Já o incremento da atividade fibripolítica é refletido laboratorialmente pelo aumento da degradação da fibrina e dos dímeros-D. Além disso, observam-se também plaquetopenia, hipofibrinogenemia e prolongamento do tempo de trombina. Pode haver anemia decorrente da hemorragia e de hemólise (anemia microangiopática), com presenca de esquizócitos. O tratamento deve ser focado na doenca de base, embora seja comum a utilização de concentrado de plaquetas, plasma fresco congelado (como fonte de fatores da coagulação) e crioprecipitado (como fonte de fibrinogênio).





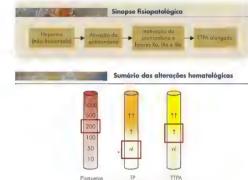
TP = tempo de protrombine; TTPA = tempo de trombopiastina parcial attrodo

Memoglobino	Normal ou diminuída (hemorragia e hemólise)
Leucometria	Normal
INR	Elevado
Fotores deficientes	Vários (por consumo)
TP e TTPA com adição de plasma normal	Corrige alteração
Produtos de degradação da fibrino	Aumentados
Dimens-D.	Aumentadas

Anticoagulação parenteral (heparina)

A heparina é o anticoagulante parenteral mais utilizado na prática clínica, cujas propriedades são também utilizadas em materiais para coletas de sangue, acos se venosos permanentes, etc. O mecanismo de anticoagulação da heparina consiste na ativação da antitrombina, a qual inativa irreversivelmente a prorombina e os fatores Xa, IXa e XIa da coagulação. Na prática, são utilizadas duas apresentações de heparina: não fracionada e de baixo peso molecular. A heparina não fracionada é geralmente utilizada por via intravenosa para tratar eventos trombóticos já estabelecidos, como a trombose venosa profunda, até que se obtenha resposta com o anticoagulante oral. Uma vez que a resposta a este tratamento varia em função de ligações não específicas entre a droga e proteínas celulares e plasmáticas, há necessidade de se monitorar o efeito anticoagulante por meio do TTPA, cujo nivel terapêtutico é obtido quando a relação TTPA paciente/TTPA controle situa-se entre 1,5 e 2,5. Devido à meia-vida curta da heparina não fracionada (cerca de três horas), a suspensão da droga é geralmente suficiente para reverter a superdosagem, embora seu antidoto

(sulfato de protamina) possa ser necessário em situações emergenciais. Como boa eficácia, melhor perfil de segurança e administração por via subcutánea, a heparina de baixo peso molecular tem sido utilizada com maior frequência no tratamento e, principalmente, na profilaxia de eventos trombóticos. Essa opção terapêutica diferencia-se pela maior inativação no fator Xa e menor efeito sobre a protrombina, o que torna a resposta mais previsivel, dispensando a necessida-de de monitorização laboratorial e permitindo o tratamento em nível ambula-torial. Ocasionalmente, quando a monitorização laboratorial se faz necessária para esta medicação, utiliza-se a dosagem do fator anti-Xa.



^{*} O TP pode se alongar em caso de superdosagem.

(x103/mm3)

Hemoglobing	Normal
Leucometria	Normal
INR	Normal ou elevado (em caso de superdosagem)
Fatores deficientes	Vários (por inibição)
TPA com adicão de olesma nomo	Não corrige alteração

(segundos)

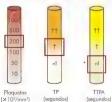
(segundos)

TP = tempo de protrombino; TTPA = tempo de tromboplastina porcial ativado.

Anticoagulação oral (varfarina)

O anticoagulante oral mais utilizado na prática clínica é a varfarina, um derivado cumarínico que atua como antagonista da vitamina, Kinpedindo a carboxilação e ativação dos fatores II, VII, IX e X da coagulação. A varfarina está indicada no tratamento de eventos tromboembólicos, o qual pode durar de três a seis meses, como nos casos de trombose venosa profunda, ou perdurar por toda a vida, como nos episódios recorrentes de trombose. Fibrilação atrala, prótese valvar cardiaca, entre outras indicações. Há necessidade de monitorização da anticoagulação e o parâmetro mundialmente adotado é o INR, cujo indice terapécutico usualmente se situa entre 2.0 e 3.5. Vale ressaltar que nas primeiras 72 horas do uso da warfarina, há mibição das proteínas C e S – também dependentes da vitamina K – e consequente risco de trombose nesse período. No caso de superdosagem de varfarina, a reversão do efeito anticoagulante pode ser obida pela infusão de vitamina K – e, nos casos enregenciais, de complexo protrombínico ou plasma fresco congelado. Assim, é aconselhável iniciar a anticoagulação com uso simultâneo de heparina e varfarina e, na sequência, considera va suspensão da primeira quando o INR estiver no valor desejávale.





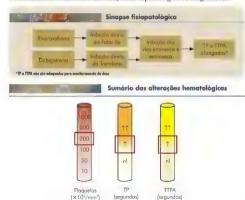
^{*} O TIPA pade se miospor em coso de seperdosagem.

TP = tempo de protrombino: TFPA = tempo de tromboolastino poscial attenda.

Flemoglöbina	Nomal
Leucomerno	Nomal
INR	Elevado
Fatores deficientes	Vários (por inativação)
R com adição de alessa aomet	Corrige alteração

Novos anticoagulantes orais

Neste grupo destacam-se os inibidores diretos da trombina (p. ex.: dabigatrana) e inibidores diretos do fator Xa (p. ex.: rivaroxabana), comumente utilizados na prevenção de acidente vascular encefálico em pacientes portadores de fibrilação atrial e profilaxia de trombose em situações de risco, como cirturgias ortopédicas. São considerados inibidores "diretos" pois, ao contrário das heparinas, não precisam da antirombina para exercerem seu célito inibitório. Uma das principais vantagens do uso dos inibidores diretos é o fato de não necessitarem de monitorização laboratorial. Cãos seja realizado o coagulograma, observa-se alterações variáveis no TP e TTPa, por conta da inibição da trombina ou do fator Xa. Essas drogas têm meia-vida de 10 a 15 horas, c a sua desvantagem em relação aos outros anticoagulantes, é a inexistência de antidotos em situações de superfosagem ou sangramento.



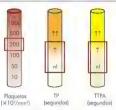
TP = toward de evaluambles-TIPA = temas de tromboalectica accelebrate stituada

Memoglobino	Normal
Leucometria	Normal
INR	Normal au elevado
Fotores deficientes	Trombina ou fator Xa (por inativação)
TP. ou TTPA com adicão de plasma normal	Corrige alteração

Alterações hereditárias do fibrinogênio

A deficiência congênita de fibrinogênio pode ser classificada em tipo I ou quantitativa (afibrinogenemia ou hipofibrinogenemia), em que a concentração diminuída do fibrinogênio representa o defeito predominante, e tipo II ou qualitativa (disfibrinogenemia, hipodisfibrinogenemia), caracterizada principalmente por anormalidades funcionais do fibrinogênio. A afibrinogenemia é geralmente diagnosticada no recém-nascido devido ao sangramento abusivo do cordão umbilical. A hipofibrinogenemia está associada a menos episódios hemorrágicos, podendo passar desapercebida até que ocorra um trauma ou cirurgia. As disfibrinogenemias são geralmente diagnosticadas na idade adulta. O TP e o TTPA normalmente estão prolongados nos casos de afibrinogenemia e podem também estar prolongados na hipofibrinogenemia e disfibrinogenemia. No entanto, esses testes são pouco sensíveis na detecção das anormalidades discretas quantitativas ou funcionais do fibrinogênio. Dentre os testes de triagem, o tempo de trombina (TT) é mais sensível para anormalidades do fibrinogênio, mas pão é específico pois pode prolongar-se também em outras situações. A dosagem de fibrinogênio é indicada na investigação desses casos e pode ser realizada por meio de teste funcional (p. ex.; método de Clauss) ou quantitativo (imunoensajos). Nas afibrinogenemias e hipofibrinogenemias ambos os testes mostram-se alterados, ao passo que nas disfibrinogenemias pode ocorrer discrepância com resultados normais no teste quantitativo e alterados no teste funcional.





TP = tempo de protrumbina; TTPA = tempo de tromboplastino parcialmente ativada.

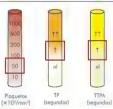
Hemoglobina	Normal
Leucometria	Normal
INR	Normal ou elevado
Fatares deficientes	Fibrinogênio (deficiência quantitativa ou funcional)
TP. ou TTPA com adição de alasma normal	Corrige alteração

Transfusão macica

Denomina-se por transfusão maciça a realização de transfusões de concentrados de hemácias em volume correspondente (ou superior) a uma volemia do paciente em menos de 24 horas. Nessas condições, a coagulopatia resulta do efeito dilucional que o volume reposto exerce sobre os fatores de coagulação e plaquetas do paciente. Os indícios laboratoriais dessa complicação são os alongamentos do TP e do TTPA, plaquetopenia e diminuição da concentração do fibrinogênio. Nessa situação, geralmente não há elevação dos produtos da degradação da fibrina, execto quando ocorre CIVD de forma concomitante. Outras complicações associadas á transfusão maciça são hipotermia, hipo ou hipercalemia, toxicidade pelo citrato, infecção e CIVD. Esta última também pode resultar da liberação de fator tecidual por lesão ou isquemia tecidual, culminando com o agravamento da coagulopatia.



Sumário das alterações hematológicas



TP = tempo de protrombino; TTPA = tempo de tromboplastina parcial atirada.

Memoglobino	Diminuída (hemorragia)
Leucometria	Normal
INR	Elevado
Forces deficientes	Vários (por diluição)
IP e ITPA com adição de plosmo normal	Corrige alteração
Produtos de degradação da fibrina	Aumentados (se CIVD concomitante)
Mimeros-3	Aumentados (se CIVD concomitante)

Referências bibliográficas

- Stiene-Martin EA, Lotspeich-Steininger CA, Koepke JA. Clinical hematology: principles, procedures, correlations. 2nd. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1998. p. 817.
- Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EG. Postgraduate haematology, 4th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1999, p. 722.
- Bain BJ. Células sanguíneas: um guia prático, 4^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2006, p. 488.
- Fernández-Bañares F, Monzón H, Forné M, A short review of malabsorption and anemia. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2009;15(37):4644-4652.
- Naoum PC. Eletroforese: técnicas e diagnósticos, 2º ed. São Paulo: Santos Livraria Editora; 1999, p. 154.
- 6. Naoum PC. Hemoglobinopatias e talassemias. São Paulo: Sarvier; 1997, p. 171.
- Naoum PC, Naoum FA. Doença das células falciformes. São Paulo: Sarvier; 2004, p. 224.
- Hoffbrand AV, Mehta AB. Haematology at a glance, 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2005, p. 117.
- Howard MR, Hamilton PJ. Haematology: an illustrated colour text, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Ltd; 2008, p. 124.
- Zucker-Franklin D, Grossi CE. Atlas of blood cells function and pathology, 3rd ed. Milano: Edi-ermes; 2003, p. 1002.
- Verrastro T, Lorenzi TF, Wendel Neto S. Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. São Paulo: Editora Atheneu; 2005, p. 316.
- Provan D, Singer CRJ, Baglin T, et al. Oxford handbook of clinical haematology. Oxford: Oxford University Press; 2009, p. 820.
- Failace R. Hemograma: manual de interpretação, 4º ed. Porto Alegre: Artmed; 2003, p. 298.

- Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL. Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management. Cambridge: Cambridge University Press; 2001, p.1268.
- 15. Bain BJ, Diagnosis from the blood smear. N Eng J Med. 2005;353;498-507.
- Thein SL. Genetic modifiers of the β-haemoglobinopathies. Br J Haematol. 2008;141:357-66.
- Brittenham GM, Sheth S, Allen CJ, Farrell DE. Noninvasive methods for quantitative assessment of transfusional iron overload in sickle cell disease. Semin Hematol. 2001;38(Suppl 1):37-56.
- Olivieri NF. The (beta)-thalassemias. N Eng J Med. 1999;341(2):99-109.
- Baserga A, Barrai I, Bonomo L, et al. Clinical aspects of beta-thalassaemia minor. Pan Med. 1982;24:275-77.
- Gallerani M, Scapoli C, Cicognani I, Ricci A. Thalassaemia trait and myocardial infarction: low infarction incidence in male subjects confirmed. J Int Med. 1991;230:109-11.
- Hagar W, Vichinsky E. Advances in clinical research in sickle cell disease. Br J Haematol. 2008;141:346-56.
- Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. N Eng J Med. 1997;337(11):762-9.
- 23. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. N Eng J Med. 1999;340(13):1021-30.
- Rosse WF, Mohandas N, Petz LD, et al. New views of sickle cell disease pathophysiology and treatment. Hematology. 2000;2-17.
- 25. An X. Mohandas N. Disorders of red cell membrane, 2008;141:367-75.
- Iolascon A, Avvisati A. Genotype/phenotype correlation in hereditary spherocytosis. Haematologica. 2008;93:1283-8.
- Weatherall DJ, Genetic variation and susceptibility to infection: the red cell and malaria. Br J Haematol. 2008;141:276-86.
- Rosse WF. New insights into paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Curr Opin Hematol. 2001;8:61-7.
- Ganapathi KA, Shimamura A. Ribosomal dysfunction and inherited marrow failure. Br J Haematol. 2008;141:376-87.
- Steensma DP, Tefferi A. The myelodisplastic syndrome(s): a perspective and review highlighting current controversies. Leuk Res. 2003;27:95-120.
- 31. Spivak JL. The blood in systemic disorders. Lancet. 2000;355:1707-12.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Eng J Med. 2005;352:1011-23.
- Guralnik JM, Ershler WB, Schrier SL, Picozzi VJ. Anemia in the elderly: a public health crisis in hematology. Hematology. 2005;528-32.
- Naoum PC, Radispiel J, Moraes MS. Dosagem espectrométrica de meta-hemoglobina sem interferentes químicos ou enzimáticos. Rev Bras Hematol Hemoter. 2004;26:19-22.

- 35. Petroianu A. O Baço. São Paulo: CLR Balieiro; 2003, p. 435.
- Iolascon A, Delaunay J, Wickramasinghe SN, et al. Natural history of congenital dyserythropoietic anemia type II. Blood. 2001;98(4):1258-60.
- Iolascon A. Congenital dyserythropoietic anemias: a still unsolved puzzle. Haematologica. 2000:85(7):673-4.
- Heimpel H, Kohne E, Schrod L, Schwarz K, Wickramasinghe S. A new type of transfusion-dependent congenital dyserythropoietic anemia. Haematologica Oct 2007, 92 (10) 1427-28.
- Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. Semin Hematol. 2005;42:206-220.
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. Imunobiologia o sistema imune na saúde e na doença. 6° ed. Porto Alegre: Artmed; 2007, p. 824.
- 41. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. Lancet. 2001;357:1777-89.
- Klein J, Sato A. Advances in immunology: the HLA system (first of two parts). N Eng J Med. 2000;343(10):702-9.
- Playfair JHL, Lydyard PM. Medical Immunology: made memorable. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2000, p. 108.
- Bellanti JA, Kadlec JV, Escobar-Gutiérrez A. Cytokines and the immune response. Pediatr Clin North Am. 1994;41(4):597-621.
- Melo MAW, Silveira CM. Laboratório de hematologia: teorias, técnicas e atlas. 1^a ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2015.
- Dale DC. The molecular basis for cyclic neutropenia. Hematology meeting reports, 2008;2:1.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol. 1976;33(4):451-8.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised european-american classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. Blood. 1994;84(5):1361-92.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. World Health Organization; 2008, p. 441.
- Kuppers R, Klein U, Hansmann ML, Rajewsky K. Cellular origin of human B-cell lymphomas. N Eng J Med. 1999;341:1520-29.
- 51. Bain JB. Diagnóstico em leucemias. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2003, p. 171.
- 52. Wiernik PH. Adult leukemias. Ontario: American Cancer Society; 2001, p. 350.
- Basso G, Buldini B, De Zen L, et al. New methodologic approaches for immunophenotyping acute leukemias. Haematologica. 2001;86(7):675-92.
- Bain BJ, Barnett D, Linch D, et al. Revised guideline on immunophenotyping in acute leukaemias and chronic lymphoproliferative disorders. Clin Lab Haem. 2002;24:1-13.

- Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. N Eng J Med. 1999;341(14):1051-61.
- Avvisati G, Lo Coco F, Mandelli F. Acute promyelocytic leukemia: clinical and morphologic features and prognostic factors. Semin Hematol. 2001;38:4-12.
- Oscier D, Fegan C, Hillmen P, Illidge T, Johnson S, Maguire P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2004;125:294-317.
- Byrd JC, Stilgenbauer S, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia. Hematology. 2004;163-83.
- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. Mechanisms of disease: the biology of chronic myeloid leukemia. N Eng. J Med. 1999;341 (3):164-72.
- Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukemia. Lancet. 2007;370:342-50.
- Goodman GR, Bethel KJ, Saven A. Hairy cell leukemia: an update. Curr Opin Hematol. 2003;10:258-66.
- Levine PH, Cleghorn F, Manns A, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma: a working point-score classification for epidemiological studies. Int J Cancer. 1994;59:491-3.
- Michiels JJ. Thiele J. Clinical and pathological criteria for the diagnosis of essential thrombocytopenia, polycythemia vera, and idiopathic myelofibrosis (agnogenic myeloid metaplasia). Int.J Hematol. 2002;76:138-45.
- 64. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. Blood. 2007;110:1092-7.
- Tefferi A. Medical progress myelofibrosis with myeloid metaplasia. N Eng J Med. 2000;342(17):1255-65.
- Barosi G, Hoffman R. Idiopathic myelofibrosis. Semin Hematol. 2005; 42:248-58.
- Cools J. The hypereosinophilic syndrome: idiopathic or not, that is the question. Haematologica. 2005;90(5):582-4.
- 68. George JN. Platelets. Lancet. 2000;355:1531-39.
- Mann KG. Thrombin formation. Chest. 2003;124:4S-10S.
- Ferreira CN, Sousa MO, Dusse LMS, Carvalho MG. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. Rev Bras Hematol Hemoter. 2016;32:416-421.
- Hoffman MA. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. Blood Rev 2003; 17:S1-5.
- Rydz N, James PD. Approach to the diagnosis and management of common bleeding disorders. Semin Thromb Hemost 2012;38:711-19.
- 73. Leung LLK. Perioperative evaluation of bleeding diathesis. Hematology. 2006:457-61.
- Karpatkin. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Lancet. 1997; 349:1531-36.

- 75. Beardsley DS. ITP in the 21st Century. Hematology. 2006:402-7.
- 76. Sadler JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a moving target. 2006;415-20.
- 77. Kaplan C. Neonatal alloimmune thrombocytopenia. Haematologica. 2008;93:805-7.
- Cox K, Price V, Kahr WH. Inherited platelet disorders: a clinical approach to diagnosis and management. Expert Rev Hematol 2011:4:455-72.
- 79. Nesheim M. Thrombin and fibrinolysis. Chest. 2003;124:33S-39S.
- 80. Vannucchi AM, Barbui T. Thrombocytosis and thrombosis. Hematology 2007;363-70.
- 81. Finazzi G, Harrison C. Essential thrombocythemia. Semin Hematol. 2005;42:230-8.
- Mannucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias: from royal genes to gene therapy. N Eng J Med. 2001;344(23):1773-9.
- Levi M, Cate H. Disseminated intravascular coagulation. N Eng J Med. 1999;341(8):586-92.
- Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratorial criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost 2001;86:1327-30.
- Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest.s 2001;119:8S-21S.

